



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**Tesis Doctoral**

**EFICACIA DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA  
PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y  
FIBRILACIÓN AURICULAR EN HIPERTENSOS DE ALTO  
RIESGO CARDIOVASCULAR**

**Jesús Manuel Lozano Rodríguez**

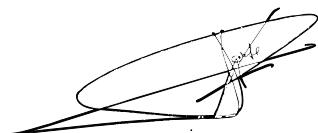
**Sevilla, 2015**

**D. José Manuel Santos Lozano**, Profesor Asociado de Medicina de Familia del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla; **D. José Lapetra Peralta** y **D. Manuel Ortega Calvo**, Doctores en Medicina y Médicos de Familia del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla,

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis titulada “**EFICACIA DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR**” ha sido elaborada por D. Jesús Manuel Lozano Rodríguez bajo la dirección de los abajo firmantes, reuniendo todos los requisitos pertinentes para su presentación y lectura, a fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, se firma en Sevilla, a 14 de Octubre de 2015.



**Fdo. Dr. José Lapetra Peralta**



**Fdo. Dr. José Manuel Santos Lozano**



**Fdo. Dr. Manuel Ortega Calvo**

# **EFICACIA DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR**

**DOCTORANDO: Jesús Manuel Lozano Rodríguez**

## **DIRECTORES:**

**Dr. José Lapetra Peralta**

*Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla*

**Dr. Manuel Ortega Calvo**

*Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla*

**Dr. José Manuel Santos Lozano**

*Profesor Asociado de Medicina de Familia del  
Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla*

*Centro de Salud Universitario San Pablo*

*Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla*

*A mi esposa, M<sup>a</sup> Dolores, el timón de mi vida,  
por el amor, cariño y motivación que me aportó  
en todo momento en esta aventura.*

*A mis dos peques, Jesús y Pepe, fuentes  
de vida e ilusión inagotables, por el tiempo  
que este proyecto me robó de pasarlo junto a ellos.*

*A mis padres, Manolo y Pepi, luchadores  
incansables, a quienes debo todo lo que soy.*

*A mi hermana, M<sup>a</sup> José, que a pesar de la distancia  
ha sabido mantener la cercanía suficiente  
para hacerme sentir cada día que pasa  
más orgulloso de ella, por su madurez y valentía.*



## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que han puesto su granito de arena para que este proyecto siguiera adelante y se culminara con éxito a pesar de algunas de las adversidades que se han presentado a lo largo de estos tres largos años. Gracias de todo corazón a todos los componentes del grupo de investigación de Nutrición y Prevención de Enfermedades en Atención Primaria del CIBERobn, dirigido por el Dr. José Lapetra Peralta.

Me gustaría expresar mi agradecimiento más en particular al:

Dr. José Lapetra Peralta, por su dedicación y su fuerza de voluntad. Su rigor científico, su dedicación, sus conocimientos y su trabajo minucioso han sido los cimientos sobre los que se ha fundamentado mi formación en investigación consiguiendo despertar en mi las inquietudes necesarias para poder llevar a cabo este proyecto con una gran ilusión. Gran director de tesis, investigador y mejor persona, gracias de todo corazón amigo.

Dr. José Manuel Santos Lozano, por sus consejos e implicación. Sin su apoyo bibliográfico, su asesoramiento y su revisión sistemática y detallada del ensayo, no hubiera sido posible llevar a cabo este proyecto.

Dr. Manuel Ortega Calvo, por sus sabias recomendaciones y disponibilidad. Gracias a sus conocimientos estadísticos, que con la inestimable ayuda del Dr. Ángel Viches Arenas, tanto han contribuido a este estudio.

Dr. Francisco José García de la Corte, por su colaboración en la realización de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial y por compartir conmigo sus conocimientos en este campo.

A nuestra nutricionista del ensayo, Leticia Miro Moriano, por aportar sus conocimientos en nutrición y dietética para realizar el consejo dietético a los pacientes incluidos en el estudio y por contribuir a la realización de las encuestas de adherencia a cada uno de los grupos de intervención.

A nuestras enfermeras del estudio, Lidia Mellado, Marta Leal y Elena Martínez, por su trabajo sistemático, por su perseverancia y por su excelente organización en el reclutamiento y revisiones de los pacientes.

A nuestra administrativa, M<sup>a</sup> Ángeles Álvarez, por su colaboración y ayuda inestimable en el estudio.

“Según vamos adquiriendo conocimiento, las cosas no se hacen más comprensibles,  
sino más misteriosas.”

*(Albert Schweitzer)*

“La familia es base de la sociedad y el lugar donde las personas aprenden por vez  
primera los valores que les guían durante toda su vida.”

*(Juan Pablo II)*

## FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado por el **Instituto de Salud Carlos III** (Proyecto PI10-01690), por la **Consejería de Salud de la Junta de Andalucía** (Proyecto PI-0271/2010) y por el **Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición** (CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España).

Además, ha recibido “**Ayudas para la Realización de Tesis Doctorales**” por parte de la **Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria** (semFYC) y de la **Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria** (SAMFYC).



# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>12</b> |
| 1.1. Generalidades   | 13        |
| 1.2. Definición de Dieta Mediterránea  | 16        |
| 1.3. Estado actual y variantes de la Dieta Mediterránea                        | 18        |
| 1.4. Dieta Mediterránea y Riesgo Cardiovascular                                | 21        |
| 1.5. Hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular                         | 27        |
| 1.6. Medida de presión arterial  | 30        |
| 1.7. Monitorización ambulatoria de presión arterial                            | 35        |
| 1.7.1 Técnica de medida de la MAPA   | 35        |
| 1.7.2 Dispositivos validados de la MAPA  | 38        |
| 1.7.3 Patrones nocturnos de la presión arterial                                | 40        |
| 1.7.4 Ventajas y desventajas de la MAPA  | 41        |
| 1.7.5 Indicaciones y contraindicaciones de la MAPA                             | 42        |
| 1.7.6 Fenómeno y Efecto de bata blanca   | 44        |
| 1.8. Electrocardiograma y ecocardiografía en pacientes hipertensos             | 47        |
| 1.9. Complicaciones Cardiovasculares relacionadas con la Hipertensión Arterial | 50        |
| <b>2. JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO</b>                                | <b>58</b> |
| <b>3. HIPÓTESIS</b>  | <b>60</b> |
| <b>4. OBJETIVOS</b>  | <b>62</b> |

|  |               |
|--|---------------|
| <b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>  | <b>64</b>     |
| 5.1 Diseño.....  | 65            |
| 5.2 Sujetos de estudio.....  | 65            |
| 5.3 Variables de estudio.....  | 68            |
| 5.4 Tamaño muestral.....   | 70            |
| 5.5 Duración del estudio.....  | 71            |
| 5.6 Selección, reclutamiento y asignación a los grupos de estudio.....   | 71            |
| 5.7 Intervención Dietética.....  | 73            |
| 5.8 Recogida de los datos.....   | 75            |
| 5.9 Análisis estadístico de los datos.....   | 78            |
| <br><b>6.RESULTADOS.....</b>   | <br><b>79</b> |
| <b>6.1 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL.....</b>   | <b>80</b>     |
| 6.1.1 Incidencia de complicaciones cardiovasculares (IC, FA, Ictus y CI)<br>por grupo de intervención.....   | 87            |
| <b>6.2 VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIAS.....</b>   | <b>89</b>     |
| 6.2.1 Cambios en las medidas antropométricas, presión arterial, presión<br>del pulso y frecuencia cardíaca tomadas en consulta.....                      | 95            |
| 6.2.2 Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia<br>cardíaca y efecto de bata blanca obtenidas mediante MAPA.....                | 99            |
| 6.2.3 Cambios en el Fenómeno de Bata Blanca.....   | 106           |
| 6.2.4 Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia<br>cardíaca durante el sueño diurno y nocturno obtenidas mediante<br>MAPA..... | 108           |

|   |            |
|---|------------|
| 6.2.5 Patrones Nocturnos de presión arterial..... | 114        |
| <b>7. DISCUSIÓN.....</b>                          | <b>117</b> |
| <b>8 .CONCLUSIONES.....</b>                       | <b>137</b> |
| <b>9. INDICE DE TABLAS.....</b>                   | <b>141</b> |
| <b>10. INDICE DE FIGURAS.....</b>                 | <b>145</b> |
| <b>11. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....</b>          | <b>148</b> |
| <b>12. ANEXOS.....</b>                            | <b>152</b> |
| 13.1 ANEXO 1.....                                 | 153        |
| 13.2 ANEXO 2.....                                 | 154        |
| 13.3 ANEXO 3.....                                 | 158        |
| 13.4 ANEXO 4.....                                 | 159        |
| 13.5 ANEXO 5.....                                 | 160        |
| 13.6 ANEXO 6.....                                 | 161        |
| 13.7 ANEXO 7.....                                 | 162        |
| 13.8 ANEXO 8.....                                 | 163        |
| <b>13. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                      | <b>164</b> |

# **1. INTRODUCCIÓN**

---



## 1.1 GENERALIDADES

Los hábitos dietéticos son determinantes del estado de salud, tanto individual como colectivamente. Las enfermedades del aparato circulatorio (EAC) son la principal causa de muerte en los países industrializados. Los países del sur de Europa presentan una incidencia de EAC mucho menor que la de los países del norte de Europa o los Estados Unidos<sup>1</sup>. Estas diferencias se han atribuido en gran parte al patrón de dieta seguido en los países mediterráneos, la denominada dieta mediterránea (DTM), que es posiblemente el concepto nutricional y dietético más difundido a nivel internacional.

Las primeras referencias científicas sobre la ingesta de alimentos en la cuenca mediterránea surgieron al poco de finalizar la Segunda Guerra Mundial; siendo en 1948 cuando el gobierno griego encargó un estudio que fue patrocinado por la Fundación Rockefeller con el objeto de mejorar las circunstancias sociales, económicas y de salud que habían generado la guerra. El estudio en cuestión se desarrolló en 128 familias que residían en la isla de Creta y fue llevado a cabo por el epidemiólogo Leland Allbaugh, concluyéndose del mismo que la alimentación no se había modificado desde hacía siglos, que las aceitunas y el aceite de oliva eran la fuente principal de energía, todas las comidas se acompañaban con pan, se consumía vino con moderación y que existía un alto consumo de cereales, legumbres, verduras y frutas y un consumo escaso de productos cárnicos, pescados y leche<sup>2</sup>. Pero fue realmente en la segunda mitad del siglo XX cuando el Dr. Ancel Keys y sus colaboradores describen los beneficios para la salud de la Dieta Mediterránea por primera vez en el “Estudio de los Siete Países”<sup>3</sup>, constatándose que la esperanza de vida de los habitantes de los países mediterráneos era la más

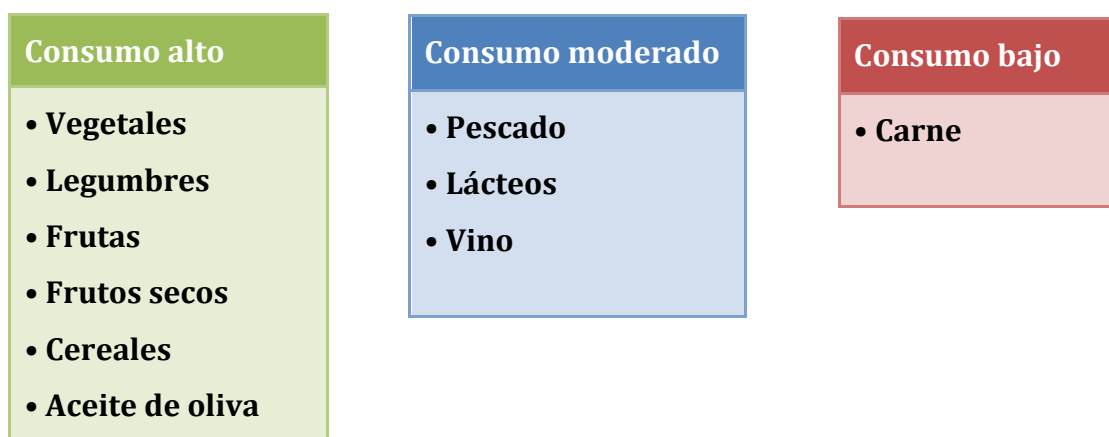
alta del mundo, mientras que las tasas de cardiopatía isquémica, ciertos cánceres y otras enfermedades crónicas eran las más bajas. Este estudio fue el primero que estableció uno de los paradigmas más clásicos en nutrición, siendo éste la relación clara que existe entre los niveles de colesterol y el consumo de ácidos grasos saturados (AGS) procedentes de carnes y lácteos, alimentos de consumo bastante habituales en los países nórdicos pero poco comunes en la cocina tradicional mediterránea, asociándose estas variables a las diferencias en las tasas poblacionales de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV). El seguimiento a 15 años de las cohortes originales mostró que las poblaciones del área mediterránea tenían no sólo una menor mortalidad por ECV, sino también una menor mortalidad total. Lo que diferenciaba esencialmente los hábitos alimentarios del Mediterráneo de los de los países de la Europa septentrional y Norteamérica no era tanto la cantidad total de grasas como el tipo de ácidos grasos, en gran parte AGS de origen animal en estos países y en su mayoría ácidos grasos monoinsaturados (AGM) del aceite de oliva en los países de la cuenca mediterránea<sup>4</sup>. Otros subestudios analizaron la relación entre el consumo moderado de vino de los países mediterráneos con la elevación de las cifras de colesterol de alta densidad (cHDL), comparándolas con el norte de Europa, donde se consume más cerveza y bebidas destiladas<sup>4,5</sup>; así como la relación inversa que existe entre el consumo de frutas, verduras y vino tinto, por su alto contenido en compuestos antioxidantes y flavonoides y la mortalidad por enfermedad cardiovascular a los 25 años de seguimiento<sup>6</sup>. Son muchos los estudios que esta línea han seguido confirmando estos resultados, entre todos ellos cabe hacer especial mención al estudio MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se diseñó en los años 1980 para estudiar las

tendencias y determinantes en las enfermedades cardiovasculares a partir de registros de cardiopatía isquémica y de estudios transversales poblacionales en 32 centros de 21 países, recogiendo datos de 10 millones de individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre 25 y 64 años<sup>7</sup>. Entre los datos obtenidos de este estudio destacó que había una gran diferencia entre la mortalidad por enfermedad cardiovascular de los países del norte de Europa (Finlandia), con los del sur de Europa (Francia), a pesar de tener un consumo dietético de colesterol y grasas saturadas parecido entre ellos. Es lo que se ha denominado “Paradoja Francesa”<sup>8,9</sup>, los franceses importantes consumidores de vino, muestran un menor grado de enfermedades derivadas del consumo de alcohol que otras poblaciones que en términos absolutos consumen menos alcohol, pero lo hacen en formas de bebidas destiladas. En 1997 se describió la “Paradoja Albanesa” que hacía referencia a la baja mortalidad de origen cardiovascular junto con la elevada esperanza de vida de esta población, a pesar de los precarios recursos sanitarios. Fue en 1998, tras revisar los resultados del estudio REGICOR<sup>10,11</sup> cuando se definió la “Paradoja Española”, haciendo referencia a la baja mortalidad por enfermedad cardiovascular de la población de Gerona a pesar de su elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Esto ha permitido que podamos hablar de la “Paradoja Mediterránea”, identificándose como posibles responsables los factores genéticos, hábitos de vida, dieta, actividad física y factores ambientales (mayor y mejor cohesión familiar y social). En lo que respecta a la dieta estos hallazgos se han explicado por la diferencia en el consumo de frutas, verduras, aceites vegetales y también el vino como un componente de la dieta mediterránea.

## 1.2 DEFINICIÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

El concepto de Dieta Mediterránea (DTM) es difícil de definir, ya que ha sufrido cambios a lo largo de los años debido a múltiples factores. Si bien, podríamos decir, de una forma general, que se trata del conjunto de hábitos alimenticios que los habitantes de las regiones mediterráneas vienen practicando desde hace miles de años. El término de DTM se refiere a los patrones tradicionales de alimentación propios de los países mediterráneos desde hace aproximadamente 60 años. Aunque existen distintas variedades, los componentes principales de este modelo dietético son (figura 1): 1) Elevado consumo de cereales, frutas, verduras, frutos secos y legumbres. 2) Aceite de oliva como fuente principal de grasa. 3) Consumo moderado de pescado, pollo, leche y productos lácteos (especialmente en forma de queso fresco y yogur). 4) Bajo consumo de carne y productos derivados. 6) Consumo moderado de vino.

**Figura 1. Componentes principales de la Dieta Mediterránea**



Este patrón se traduce en una amplia variedad de nutrientes cardiosaludables: es una dieta baja en ácidos grasos saturados (AGS) y colesterol (bajo consumo de carnes rojas) la mitad o más de la grasa total está formada por ácidos grasos monoinsaturados (AGM) procedentes del aceite de oliva; hay una presencia estimable de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la serie omega-3 procedentes del pescado; la dieta es baja en proteínas de origen animal; es alta en carbohidratos complejos, fibra alimentaria y compuesto antioxidantes (vitaminas E y C,  $\beta$ -caroteno, flavonoides), por la abundancia de alimentos de origen vegetal (cereales, verduras, frutas, legumbres y frutos secos); finalmente, el consumo moderado de vino se asocia a unas concentraciones más altas de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) que la abstención de alcohol o el consumo de cerveza o bebidas destiladas, aparte de aportar polifenoles antioxidantes<sup>4</sup>.

### 1.3 ESTADO ACTUAL Y VARIANTES DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

Una vez definidas las características más generales, tenemos que decir que la DTM ni es uniforme ni tiene una definición estricta, con amplias variaciones en sus componentes y proporción, ya que dependen en gran medida de la disponibilidad (ciclos estacionales, implantación local, etc.), hábitos sociales y alimenticios, religión, clima, historia, coste y grado de aceptación de cambios en los gustos tradicionales<sup>12</sup>. Hay que resaltar que los hábitos alimenticios de la mayor parte de las poblaciones del área mediterránea en la época del estudio de Siete Países difieren bastante del patrón dietético actual en los países de la ribera norte (europea) del Mediterráneo, si bien continúa siéndolo en gran manera en las poblaciones de la ribera sur (africana), en clara correlación con las distintas condiciones socioeconómicas que por desgracia siguen distinguiendo el Norte del Sur. La revolución socioeconómica que tuvo lugar tras la II Guerra Mundial, con una progresiva “occidentalización” de las costumbres de los hasta entonces pobres países del sur de Europa, inició la evolución de los hábitos alimenticios a una mayor riqueza en proteínas de origen animal y azúcares simples, con un progresivo abandono de la dieta sencilla y de subsistencia, a base de recursos locales y de temporada, que era la dieta mediterránea tradicional<sup>4</sup>. En esta misma línea la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) habla de una desviación considerable de los hábitos alimentarios de los países mediterráneos hacia el “modelo occidental” (países anglosajones). De este modo, en las últimas cuatro décadas, se ha apreciado una convergencia en los hábitos dietéticos de los países del norte y sur de Europa con: un aumento del 20% del total del aporte energético, un incremento del 40 % en la energía aportada en forma de grasa, especialmente de origen animal (50%) y una reducción del 20% de la energía aportada por

carbohidratos. Esto se debe a un marcado aumento del consumo de carne (fundamentalmente de pollo y cerdo), de leche y de queso (aumentando, por tanto el consumo de ácidos grasos saturados) y a una importante disminución de la ingesta de legumbres y cereales (ricos en hidratos de carbonos complejos) y del consumo de vino; así como un aumento de la ingesta de azúcares refinados como consecuencia del consumo de dulces y bebidas azucaradas. No obstante en España seguimos manteniendo los pilares más importantes de la dieta mediterránea como son el empleo del aceite de oliva como principal grasa culinaria, así como un alto consumo de frutas, verduras y pescado<sup>13</sup>. La DTM actual ha ido evolucionando con el paso de los años alejándose del patrón clásico de los pastores cretenses, influenciado por los flujos migratorios, la disminución de los puestos de trabajo en la agricultura, la industrialización y el mayor potencial económico<sup>14</sup>. Otro aspecto importante son las creencias religiosas que han diferenciado claramente dos formas de Dieta Mediterránea que coexisten en la actualidad:

La *del sur y el este* (es decir, la que va de Marruecos a Egipto y Turquía a lo largo del Levante) que se caracteriza por la ausencia de consumo cerdo, vino y alcohol en general; dado que el islam es la religión mayoritaria y lo prohíbe; aumento en la ingesta (especialmente en el este) de legumbres (por ejemplo, con arroz hummus, fálafel); los pequeños rumiantes constituyen una fuente principal de carne; y existe un importante consumo de frutos secos y postres muy azucarados.

La *del norte y el oeste* (de Grecia a España, incluyendo las islas de Chipre, Creta, la mayor parte del Egeo, Sicilia, Córcega, Cerdeña y las Baleares) en la que se observa un cambio de tendencia hacia el modelo occidental, como ya se ha comentado anteriormente. En éstas zonas no existen restricciones alimentarias ya que hay predominancia de creencias cristianas<sup>15</sup>.

Ambas variantes de DTM tienen en común el abundante uso de aceite de oliva (y aceites de semillas en el norte y el oeste)<sup>16</sup>, alto consumo de pescado y marisco, especialmente en la costa e islas<sup>17</sup> y el uso habitual de la combinación de legumbres y cereales, a menudo con aceite, hortalizas y carnes en conformando en su conjunto sabrosos<sup>12</sup>.



## 1.4 DIETA MEDITERRÁNEA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios observacionales han demostrado que una mayor adherencia al patrón de DTM se asocia a una reducción de la mortalidad global y por EAC<sup>18</sup> y a una disminución en la incidencia y muerte por cáncer<sup>19, 20</sup>, así como de enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer).

Los resultados de diferentes estudios de intervención ponen de manifiesto efectos beneficiosos de la DTM sobre determinados *factores de riesgo cardiovascular*: presión arterial (PA), patrón lipídico, función endotelial, marcadores inflamatorios y síndrome metabólico<sup>21,22,23,24</sup>. Hasta la actualidad, se han realizado dos ensayos clínicos que han probado la eficacia de una DTM en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular: Lyon Diet Heart Study e Indo-Mediterranean Diet Heart Study<sup>25,26</sup>. No obstante, ninguno de estos dos ensayos refleja las características fundamentales de la dieta mediterránea tradicional, ya que en el estudio Lyon, la dieta del grupo de intervención (DTM) se suplementaba con margarina rica en alfa-linoleico y el otro estudio incluía alimentos de la cocina india, por lo que ambos distan de ser representativos de la cocina mediterránea clásica. Es por ello que el estudio PREDIMED (**Pre**vencción con **Di**eta **Med**iterránea) es el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado que aporta pruebas científicas sólidas sobre los posibles efectos beneficiosos de la DTM en la prevención primaria de la ECV. Este macroestudio tiene como objetivo valorar la eficacia y seguridad de la DTM en la prevención primaria de la ECV. Es un ensayo clínico aleatorio, controlado y multicéntrico que incluye 7.447 pacientes con alto riesgo cardiovascular, sin ECV conocida, distribuidos en tres grupos de intervención: DTM suplementada con aceite de oliva virgen extra (2543 pacientes), DTM suplementada con frutos secos (2454) y dieta baja en grasas (2450)<sup>27</sup>. Ya en los resultados

preliminares procedentes de un estudio piloto realizado en los primeros 772 individuos<sup>28</sup>, mostró la eficacia a corto plazo (3 meses) de la DTM en este tipo de pacientes como instrumento para reducir los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos y emergentes, así como disminuir determinados marcadores inflamatorios relacionados con la arteriosclerosis. Se comprobó que los pacientes de los dos grupos de intervención con DTM, la suplementada con aceite de oliva y la enriquecida con frutos secos, en comparación con los que siguieron las recomendaciones estándar de la dieta baja en grasas disminuyeron las cifras de glucemia, la insulinemia basal y la resistencia a la insulina (índice HOMA), el colesterol total, colesterol LDL, la presión arterial sistólica y diastólica; siendo estas diferencias estadísticamente significativas para la disminución de la insulinemia, la presión arterial sistólica (PAS) y el índice HOMA para los dos grupos de intervención y para la PA diastólica (PAD) en el caso del grupo de DTM suplementada con frutos secos. También se observó una elevación del colesterol HDL estadísticamente significativo para los que siguieron las recomendaciones de la DTM suplementada con aceite de oliva. Por otro lado también se vieron disminuciones en ciertos biomarcadores de relacionados con la aparición y progresión de la arteriosclerosis, como son la Interleukina-6, proteína C reactiva, ICAM-1 (intercelular adhesión molecule-1) y VCAM-1 (vascular cell adhesión molecule-1). No se observaron efectos adversos asociados al consumo de dieta mediterránea y tampoco cambios en el peso corporal en ninguno de los 3 grupos. Esto demostró la eficacia a corto plazo del seguimiento de una dieta mediterránea para mejorar algunos factores y marcadores de riesgo cardiovascular; hecho que después se puso de manifiesto tras concluir el estudio PREDIMED.

El estudio PREDIMED ha sido un ensayo clínico de intervención dietética que ha dejado y está dejando una cantidad importante de publicaciones en revistas de alto factor de impacto. El momento culminante ha sido sin lugar a dudas la aparición en la revista New England Journal of Medicine del artículo princeps del ensayo<sup>30</sup>. El estudio finalizó en diciembre de 2011 con una mediana de seguimiento 5 años; siendo las variables resultado principales: la aparición de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. Entre los resultados más importantes destacaron la buena adherencia a la intervención que tenían los dos grupos de DTM en comparación con el grupo control, de acuerdo a la encuesta de 14 puntos validada para el estudio<sup>29</sup> y el análisis de biomarcadores. Se describieron 288 eventos finales (endpoints), con un total de 96 eventos en el grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva, 83 para la DTM suplementada con frutos secos y de 109 para el grupo control(hazard ratio cruda de 0.70 con unos intervalos de confianza al 95% de 0.53-0.90 para el brazo de dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva y de 0.70 también para el brazo de dieta mediterránea enriquecida con frutos secos pero con intervalos de confianza al 95% de 0.53-0.94 en comparación con el brazo de dieta control); siendo esta diferencia estadísticamente significativa para el grupo de intervención suplementado con aceite de oliva en comparación con el grupo control (ver tabla 1)<sup>30</sup>:

**Tabla 1. Distribución eventos PREDIMED por número de eventos y tasa cruda por mil pacientes**

| End Point                               | Mediterranea Diet with EVOO (N=2543) | Mediterranean Diet with Nuts (N= 2454) | Control Diet (N=2450) | MedDiet with EVOOvs Control Diet | P Value MedDiet with EVOOvs Control Diet |
|---|--------------------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|--|
| Person-yr of follow-up                  | 11.852                               | 10.365                                 | 9.763                 |                                  |  |
| <b>Primary end point</b>                |                                      |  |                       |                                  |  |
| Nº of events                            | 96                                   | 83                                     | 109                   |                                  |  |
| Crude rate/1000 person-yr (95% CI)      | 8,1 (6,6-9,9)                        | 8 (6,4-9,9)                            | 11,2 (9,2-13,5)       | 0,009                            | 0,02                                     |
| <b>Secondary end points</b>             |                                      |  |                       |                                  |  |
| <b>Stroke</b>                           |                                      |  |                       |                                  |  |
| Nº of events                            | 49                                   | 32                                     | 58                    |                                  |  |
| Crude rate/1000 person-yr (95% CI)      | 4,1 (3,1-5,5)                        | 3,1 (2,1-4,4)                          | 5,9 (4,5-7,7)         | 0,03                             | 0,003                                    |
| <b>Myocardial infarction</b>            |                                      |  |                       |                                  |  |
| Nº of events                            | 37                                   | 31                                     | 38                    |                                  |  |
| Crude rate/1000 person-yr (95% CI)      | 3,1 (2,2-4,3)                        | 3 (2-4,2)                              | 3,9 (2,8-5,3)         | 0,31                             | 0,25                                     |
| <b>Death from cardiovascular causes</b> |                                      |  |                       |                                  |  |
| Nº of events                            | 26                                   | 31                                     | 30                    |                                  |  |
| Crude rate/1000 person-yr (95% CI)      | 2,2 (1,4-3,2)                        | 3 (2-4,2)                              | 3,1 (2,1-4,4)         | 0,15                             | 0,68                                     |
| <b>Death from any cause</b>             |                                      |  |                       |                                  |  |
| Nº of events                            | 118                                  | 116                                    | 114                   |                                  |  |
| Crude rate/1000 person-yr (95% CI)      | 10 (8,2-11,9)                        | 11,2 (9,3-13,4)                        | 11,7 (9,6-14)         | 0,11                             | 0,68                                     |

EVOO: extravirgen olive oil. Outcomes According to Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 ; 368 :1279-90.

Después de un año de seguimiento los participantes en el grupo de Dieta Mediterránea enriquecido con frutos secos mostraron una reducción significativa del 13.7% en la prevalencia de síndrome metabólico en comparación con el grupo enriquecido en aceite de oliva (un 6.7% de reducción) y con grupo de dieta control (un 2.0 % de reducción )<sup>31</sup>.

El análisis de marcadores intermedios de riesgo cardiovascular han demostrado los efectos beneficiosos de la Dieta Mediterránea sobre la tensión arterial, los lípidos plasmáticos, partículas lipoproteicas , inflamación , estrés oxidativo y arteriosclerosis carotídea<sup>32,33</sup>. También se han podido objetivar efectos favorables sobre genes proaterogénicos que intervienen en eventos vasculares y en trombosis. Estudios de genómica nutricional han demostrado en el entorno de PREDIMED, la interacción entre la Dieta Mediterránea y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la interleukina 6 (IL-6) la apolipoproteína A2 (APOA2), la proteína plasmática transferasa de ésteres de colesterol (CETP) y los polimorfismos genéticos del factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2). En conclusión, se puede decir que el estudio PREDIMED ha puesto de manifiesto que un patrón de dieta mediterránea es una herramienta muy útil para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

No obstante, los efectos de la dieta mediterránea sobre el perfil lipídico merecen ser considerados aparte. Ya se conocía que la dieta mediterránea suplementada con determinados alimentos, como aceite de oliva o frutos secos, disminuye de forma efectiva la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero los datos del estudio PREDIMED, además han demostrado que la dieta mediterránea suplementada con frutos secos puede cambiar las subfracciones de lipoproteínas a un patrón menos aterogénico. Así, en un subestudio del ensayo PREDIMED analizó los cambios a 1 año en las

subclases de lipoproteínas determinadas por espectroscopia de resonancia magnética y se observó que en aquellos que fueron asignados a la dieta mediterránea suplementada con frutos secos, las subfracciones de lipoproteínas cambiaron a un patrón menos aterogénico, hecho que contribuye a explicar, la reducción de eventos cardiovasculares observados en este grupo de intervención<sup>34</sup>.

Se han descubierto múltiples asociaciones significativas entre ECV y estructura genética, pero no existen tantos estudios sobre las interacciones entre dieta y estructura genética del individuo. Ahí reside básicamente la importancia de PREDIMED en donde se ha demostrado que la DTM reduce la incidencia de ECV incluyendo la enfermedad cerebrovascular<sup>35</sup>. Este efecto cardioprotector se extiende a toda la cohorte analizada aunque Corella y colaboradores señalan que este efecto podría estar incrementado por la predisposición a padecer diabetes mellitus en algunos de los participantes<sup>36</sup>.

## **1.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Las enfermedades del aparato circulatorio(EAC):cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardiaca son la causa más frecuente de muerte en España y la hipertensión arterial (HTA) contribuye de forma muy importante a esta situación. La PA medida en consulta conlleva una relación continua e independiente entre la incidencia de complicaciones cardiovasculares(CV) graves (ictus, infarto agudo de miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardiaca y enfermedad arterial periférica), así como con la enfermedad renal en estadio terminal<sup>37, 38, 39</sup>. Se piensa que la PAS es un predictor de complicaciones más potente que la PAD a partir de los 50 años de edad<sup>40</sup>, y se ha señalado que en ancianos la presión de pulso (la diferencia entre PAS y PAD) tiene un mayor valor pronóstico, aunque no ha podido definirse una cifra que sirva de frontera entre la normalidad y la enfermedad<sup>41</sup>.

En España, la prevalencia de HTA en adultos es de aproximadamente un 35%, llegando al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años, por lo que afecta a unos 10 millones de personas adultas<sup>42</sup>. Por otro lado, casi otro 35% presenta una PA normal-alta o normal, situación en la que también hay riesgo cardiovascular y muertes relacionadas, además del riesgo de progresión a grados de PA más elevados<sup>43</sup>. A pesar de que en la última década se ha producido una clara mejoría en el grado de diagnóstico, conocimiento, tratamiento y control de la HTA en nuestro país, sólo el 40 % de los hipertensos que reciben tratamiento farmacológico están bien controlados<sup>44</sup>.

Se ha descrito una fuerte relación entre la prevalencia de la HTA y la mortalidad por ictus<sup>45</sup>, observándose unas tasas de mortalidad por ictus menores en Europa Occidental en contraste con las de Europa Oriental en la que hay un claro aumento. El 25% de las muertes totales y una de cada 2 ó 3 de origen cardiovascular están relacionadas con la HTA, estimándose que un adecuado control de la HTA reduciría la mortalidad cardiovascular en un 25 %<sup>46</sup>.

Para la estimación del riesgo cardiovascular se ha desarrollado el modelo *Systematic COronary Risk Evaluation*(SCORE)basándose en grandes cohortes de estudios europeos; gracias a este modelo podemos estimar el riesgo de muerte por enfermedad CV total en 10 años, según sexo, edad, consumo de tabaco, cifras de colesterol y PAS<sup>47</sup>. Las tablas SCORE se han calibrado a nivel internacional pudiendo distinguirse 2 grupos: los países de alto riesgo y los de bajo riesgo cardiovascular (entre los que se encuentra España). Para ello se creó el Heart-SCORE (disponible en: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)), que está adaptada para incluir el impacto del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en el riesgo CV total. La estimación del riesgo CV total resulta sencilla en subgrupos de pacientes, con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, diabetes mellitus (DM) o enfermedad coronaria; en los que el riesgo CV total es alto o muy alto y requiere medidas intensivas de reducción del riesgo. Sin embargo, hay muchos pacientes con HTA que no pertenecen a éstas categorías y es justo en éstos donde juega un papel fundamental las tablas de riesgo SCORE, ya que nos permiten estratificar el riesgo y ajustar la estrategia terapéutica en función del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente<sup>484950</sup> (figura 2). El valor y las limitaciones de estas tablas se han revisado recientemente<sup>51</sup>.



**Figura 2. Estratificación del riesgo CV total según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática.**

| Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad | Presión arterial (mmHg)   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
|   | Normal alta<br>PAS 130-139<br>o PAD 85-89   | HTA de grado 1<br>PAS 140-159<br>o PAD 90-99   | HTA de grado 2<br>PAS 160-179<br>o PAD 100-109   | HTA de grado 3<br>PAS $\geq$ 180<br>o PAD $\geq$ 110   |
| Sin otros FR  | <ul style="list-style-type: none"> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varios meses</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> |
| 1-2 FR  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> |
| $\geq 3$ FR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul> |
| Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>           |
| ECV sintomática, ERC de grado $\geq 4$ o daño orgánico/FR         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de <math>&lt; 140/90</math></li> </ul>           |

FR: Factor de riesgo. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. ERC: Enfermedad Renal Crónica. ECV: Enfermedad Cardiovascular.

## 1.6 MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La técnica para medir la PA es la toma en consulta mediante esfigmomanómetro de mercurio; ésta a pesar de ser una de las exploraciones más repetidas se realiza con un escaso cumplimiento de las recomendaciones<sup>5253</sup>. En muchos países europeos, aunque no en todos, la PA no se puede medir mediante un esfigmomanómetro de mercurio, debido a que el mercurio se considera un elemento tóxico para la salud y no biodegradable (Directiva 93/42/CEE del Consejo de la Unión Europea, de 14 de junio de 1993); en su lugar se utilizan esfigmomanómetros semiautomáticos auscultatorios u oscilómetros.

**Tabla 2. Recomendaciones para una correcta medición de la PA en consulta**

|   |
|---|
| Cuando se mida la PA en la consulta, se tomarán las siguientes precauciones:  |
| - Permitir que el paciente se siente durante 3-5 min. antes de comenzar a tomar las mediciones de la PA   |
| - Tomar como mínimo dos mediciones de PA, con el paciente sentado, dejando 1-2 min. entre las mediciones; si los valores son muy diferentes, se toman mediciones adicionales. Considerar el cálculo el valor promedio de la PA si se cree necesario |
| - Tomar mediciones repetidas de la PA para mejorar la precisión en pacientes con arritmias, como la FA  |
| - Utilizar un manguito de presión del tamaño estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo), pero disponer de uno grande para brazos gruesos (circunferencia >32 cm)   |
| - Colocar el piño a nivel del corazón sea cual sea la posición del paciente   |
| - Si se emplea el método auscultatorio, utilizar los ruidos de Korotkoff de fase I y V (desaparición) para identificar la PA sistólica y diastólica, respectivamente.   |
| - Medir la PA en ambos brazos en la primera consulta hará detectar posibles diferencias. En tal caso, tomar como referencia el brazo con el valor más alto  |
| En la primera consulta, medir la PA 1 y 3 min. después de que el paciente asuma la bipedestación, en caso de ancianos, diabéticos y con otras entidades en que la   |

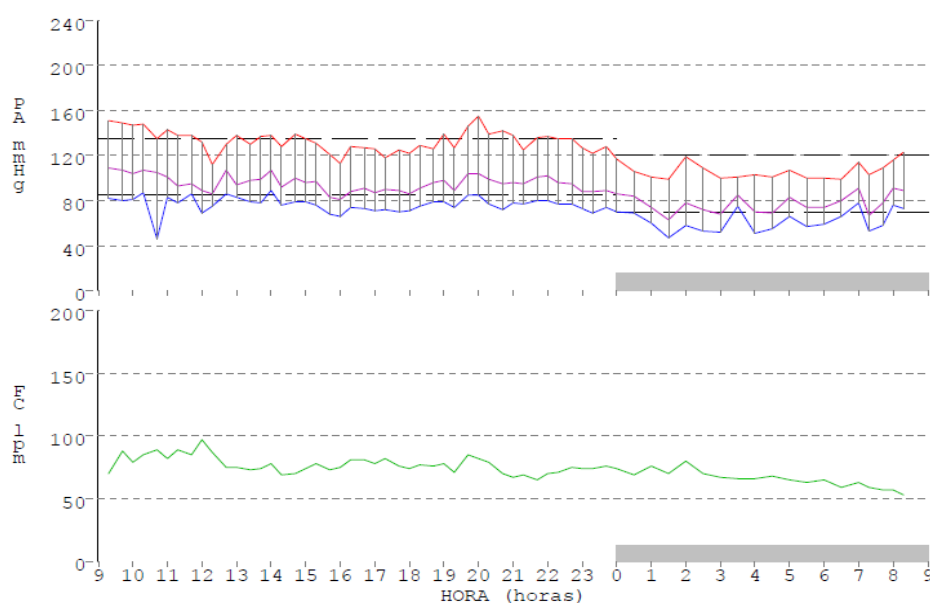
hipotensión ortostática sea frecuente o se sospeche

- En caso de medición convencional de la PA, medir la frecuencia cardíaca por palpación de pulsos (como mínimo 30 segundos) tras la segunda medición de la PA con el paciente sentado

PA: Presión Arterial; FA: Fibrilación Auricular. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Revista Española Cardiología 2013;66(10):880.e1-880.e64.

El estricto cumplimiento de estas condiciones, especialmente en el número de mediciones efectuadas y en el momento de la medición evitando las horas siguientes a la toma de la medicación antihipertensiva, permite acercar los resultados a los valores obtenidos fuera de consulta y, por tanto, incrementar la validez de los resultados. La medición de la PA debe realizarse en la parte superior del brazo con un manguito adaptado al perímetro del brazo. Si la diferencia es mayor a 10 mmHg en medidas repetidas de la PAS en uno y otro brazo, debe utilizarse el brazo con la PAS más alta como brazo de referencia. Una diferencia de la PA entre los brazos se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular<sup>54</sup>, si bien si se observa esta diferencia en mediciones consecutivas puede deberse a la variabilidad propia de la PA. La medición de la PA debe combinarse siempre con la medición de la frecuencia cardíaca, ya que los valores de la frecuencia cardíaca en reposo son predictores independientes de complicaciones CV mórbidas y mortales en varias entidades, incluida la HTA<sup>55</sup>. Si bien, las dificultades que hacen que la medida de la presión arterial sea poco reproducible se pueden agrupar en tres aspectos a destacar:

- Variabilidad: La PA se modifica por muchas situaciones que rodean al paciente, es por ello que una única medida tradicional de la PA en consulta es sólo un punto en una curva de múltiples altibajos, como se puede observar en la figura 3.



**Figura 3. Gráfico obtenido de una Medición Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).**

- Limitaciones en la precisión, siendo la mayor fuente de inexactitud la derivada del propio observador. Aun estando en perfecto estado de mantenimiento el manguito y el fonendoscopio y contando con una correcta aplicación de la técnica, hay muchas circunstancias que pueden inducir a error en la medida y se pueden clasificar en los siguientes puntos:
  - Errores sistemáticos intra e interobservadores, entre los que destacan la falta de concentración, defectos de audición y confusión con artefactos auditivos o visuales. La consecuencia más importante es la inexactitud a la hora de una correcta interpretación de las fases de Korotkoff, especialmente de la última fase, que corresponde a la presión arterial diastólica<sup>56</sup>

- Preferencia por dígitos, que hacen que la persona que mide la presión arterial redondee la lectura, frecuentemente a cifras terminadas en cero o en cinco<sup>57</sup>.
- Sesgos del observador, por los que el clínico registra la presión arterial en función de lo que ésta debería ser. Esta circunstancia se ha visto favorecida por el hecho de contar con un umbral establecido por acuerdo, pero arbitrario, por encima del cual los individuos se consideran hipertensos<sup>58 58</sup>.
- Efecto de bata blanca: Es la elevación transitoria de la PA cuando se mide en la consulta. Esto se debe a una respuesta de alerta y/o ansiedad o a una reacción condicionada por una situación inusual que es característicamente inconsciente (Tabla 3)

**Tabla 3. Valores de referencia para la medición de la PA.**

| Categoría                                      | PAS (mmHg) |     | PAD (mmHg) |
|--|------------|-----|------------|
| PA en consulta                                 | ≥ 140      | y/o | ≥ 90       |
| PA ambulatoria                                 |            |     |            |
| - Diurna (o cuando el paciente está despierto) | ≥ 135      | y/o | ≥ 85       |
| - Nocturna (durante el descanso)               | ≥ 120      | y/o | ≥ 70       |
| PA de 24 h                                     | ≥ 130      | y/o | ≥ 80       |
| PA en el domicilio                             | ≥ 135      | y/o | ≥ 85       |

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Las dos consecuencias clínicas que surgen como consecuencia de este efecto son las siguientes que paso a definir y que luego se desarrollarán más adelante:

a. La hipertensión de bata blanca (HBB) o hipertensión aislada en consulta, que consiste en presentar de forma mantenida en consulta cifras compatibles con el diagnóstico de hipertensión arterial (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg) pero con registros normales fuera de consulta.

b. El fenómeno de bata blanca (FBB), se define como la elevación clínicamente relevante de la PA en pacientes hipertensos entre la medición en consulta y fuera de la misma. El límite establecido es de 20 mmHg para la PA sistólica y de 10 mmHg para la PA diastólica.

Por otro lado la PA puede ser normal en consulta y elevada fuera del ambiente sanitario, esto es lo que se conoce con *HTA enmascarada* o *HTA ambulatoria aislada*. Tiene una prevalencia entre el 13 y el 17% y suele ser más frecuente en varones jóvenes que consumen alcohol y tabaco, desarrollan actividad física, con antecedentes familiares de HTA y antecedentes personales de ansiedad, estrés laboral, obesidad, diabetes o enfermedad renal crónica. Su prevalencia aumenta en los sujetos con PA normal-alta en consulta. La HTA enmascarada se asocia a un mayor riesgo CV que puede llegar a ser el doble que los pacientes normotensos verdaderos, además se asocian a mayor riesgo de daño orgánico, de diabetes mellitus e HTA persistente<sup>596061</sup>. Los términos normotensión constante o verdadera e HTA persistente se utilizan cuando ambos tipos de medición arrojan resultados normales o anormales respectivamente.

## 1.7 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En los últimos años, la creciente disponibilidad y perfeccionamiento de los sistemas de medida ambulatoria de la presión arterial (monitorización ambulatoria de presión arterial: MAPA y automedida de la PA: AMPA) han hecho posible medir de forma incruenta, repetida y fiable la PA fuera del ambiente clínico, durante las actividades cotidianas del sujeto y, por consiguiente, suprimiendo el efecto presor que desencadena el contexto médico, conocido como efecto de bata blanca (EBB), permitiendo una mejor valoración diagnóstica y de la respuesta terapéutica de estos pacientes. Los valores de PA obtenidos mediante MAPA o AMPA, conocidos como presiones arteriales ambulatorias (PAa), se han mostrado más representativos de la PA usual del sujeto<sup>62 63</sup>, correlacionándose mejor con el grado de repercusión orgánica de la HTA y con la morbilidad cardiovascular<sup>64 64</sup>. Existe una asociación independiente entre el pronóstico de la HTA y cada componente de la PAa<sup>65</sup>.

### 1.7.1 Técnica de medida de la MAPA

La MAPA es una técnica fiable, sencilla y cómoda, en la que un monitor conectado a un manguito de goma realiza las medidas, mediante método oscilométrico, de la tensión arterial a intervalos regulares que habitualmente son de 15 minutos durante el día y 30 min en el periodo nocturno; aunque esto se puede variar para realizar las mediciones cada 20 min. El registro se realiza durante 24-25 horas. El método oscilométrico utiliza las pequeñas oscilaciones en la presión del manguito para identificar la presión sistólica, presión arterial media y presión diastólica. La presión media se determina en el pico de la amplitud de las

oscilaciones; la PAS, aproximadamente en el 55% previo al máximo y la PAD en el 85% posterior al máximo de las oscilaciones, aunque los puntos exactos de cálculo los establece cada fabricante. Cuando se coloca el tensiómetro portátil, la diferencia entre la PA inicial y la obtenida por el operador no debe ser > 5 mmHg. En caso de observarse una diferencia mayor, hay que retirar el manguito y colocarlo otra vez. El paciente debe recibir instrucciones para que realice actividades diarias normales y se abstenga de ejercicio extenuante, y en el momento de inflar el manguito, debe parar de moverse, dejar de hablar y permanecer con el brazo inmóvil y el manguito a la altura del corazón. El paciente debe recoger en un diario los síntomas y eventos que pudieran influir en la PA, además de las horas de medicación, comidas y acostarse y levantarse de la cama<sup>66</sup>. Finalmente, se exportan los datos del monitor a un ordenador, que analizará por separado las presiones arteriales registradas durante los periodos de vigilia y sueño, gracias al programa informático que habitualmente suministra el fabricante. En la tabla 4 se resumen los puntos más relevantes para realizar de forma apropiada la MAPA<sup>67</sup>:



**Figura 4. Imagen de Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial. NEJM 2006;354:2368-74.**



**Tabla 4. Técnica de medida de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Condiciones del paciente</b> | <p>Elegir un día representativo de la vida del sujeto (día laboral).</p> <p>Evitar ejercicio físico intenso o situaciones de estrés inusual.</p> <p>Debe tomar su medicación habitual y en el mismo horario.</p> <p>Si hay modificaciones terapéuticas recientes es preferible posponer el registro.</p>   |
| <b>Condiciones del equipo</b>   | <p>Dispositivos validados y calibrados de monitorización.</p> <p>Mismos requisitos de manguito que la técnica estándar.</p>  |
| <b>Colocación del manguito</b>  | <p>Seleccionar el brazo con presión más elevada si lo hubiere, si no el no dominante.</p> <p>Ajustar sin holgura y con la firmeza suficiente para que no se desplace.</p> <p>Retirar todas las prendas para su colocación.</p> <p>Hacer coincidir la marca del manguito con la arteria braquial.</p> <p>Instruir al paciente. Se le pedirá que mantenga el brazo inmóvil, evite hablar y cualquier movimiento durante cada medición.</p>   |
| <b>Programación</b>             | <p>Duración del registro 24 horas.</p> <p>Frecuencias de las lecturas: 15-20 minutos durante la actividad, 20-30 minutos durante el sueño.</p> <p>El registro comenzará por la mañana, antes del fármaco antihipertensivo.</p> <p>Las lecturas deben ser comprobadas mediante estetoscopio (3 mediciones tomadas cada 2 minutos, en sedestación). Los valores no deben diferir en más de <math>\pm 5</math> mmHg.</p> <p>Inactivar el visor del aparato durante el registro.</p> |

### 1.7.2 Dispositivos validados de la MAPA

La MAPA se debe realizar con dispositivos validados por las principales sociedades científicas internacionales. En la tabla 5 se enumeran los dispositivos validados por la Sociedad Americana de Instrumentación Médica (AAMI-EUA), la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) y por la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH). Este listado actualizado se puede consultar en la página web [www.dableeducational.com](http://www.dableeducational.com). De acuerdo con el protocolo de la Sociedad Americana para validar el dispositivo, la lectura control no debe variar en más de 5 mmHg de la media con DE no superior a 8 mmHg; y según la Sociedad Británica para la validación utiliza una escala de la A a la D; siendo la A el mayor grado de concordancia con el control y el D la mayor discordancia con el mismo, tanto para la PAS como para la PAD, obteniéndose la validación del dispositivo con una escala al menos B/B (representando A un porcentaje de lecturas que muestre menos de 5 mmHG de discordancia con el control y B menor de 10 mmHg).

**Tabla 5. Dispositivos MAPA validados por la AAMI-EUA, la BHS y la ESH**

| Dispositivo              | AAMI | BHS | ESH 2010 | Recomendación <sup>Ref</sup> |
|--------------------------|------|-----|----------|------------------------------|
| A&D TM-2430              | Sí   | A/A |          | Recomendado <sup>68 69</sup> |
| Cardiette BP One         |      | A/A |          | Recomendado <sup>70</sup>    |
| Custo-medcustoscreen 300 |      |     | Sí       | Recomendado <sup>71</sup>    |
| Custo-medcustoscreen 400 |      |     | Sí       | Recomendado <sup>72</sup>    |
| IEM Mobil-O-Graph NG     |      | A/A |          | Recomendado <sup>72</sup>    |
| Meditech ABPM 04         | Sí   | B/B |          | Recomendado <sup>73</sup>    |
| Meditech ABPM-05         | Pass | B/B |          | Equivalencia ABPM-04         |
| Meditechcard(X)plore     | Pass | B/B |          | Equivalencia ABPM-04         |
| PetrTeleginBPLab         |      | A/A |          | Recomendado <sup>74</sup>    |
| Spacelabs 90207          | Pass | B/B |          | Recomendado <sup>75</sup>    |
| Spacelabs 90217          | Pass | A/A |          | Recomendado <sup>76</sup>    |
| Spacelabs 90227 OnTrak   |      | A/A | Sí       | Recomendado <sup>77</sup>    |
| Suntech-Medical OSCAR 2  |      | A/A |          | Recomendado <sup>78</sup>    |
| TensioMedTensioday       | Pass | A/A |          | Recomendado <sup>79</sup>    |

AAMI: American Association of Medical Instrumentation. BHS: British Hypertension Society. ESH: European Society for Hypertension

### 1.7.3 Patrones nocturnos de la presión arterial

Un aspecto importante de la MAPA es que permite conocer el comportamiento de la presión arterial durante las 24 horas, tanto durante el periodo de actividad durante el día como durante el sueño (nocturno y diurno o siesta). Atendiendo al perfil circadiano de la presión arterial, se han descrito 4 patrones de comportamiento nocturno de presión arterial, definidos por la relación entre los promedios de la PA sistólica<sup>80</sup> durante el sueño nocturno y el periodo de actividad<sup>81</sup>:

1. *Riser o Nondipper*: Ausencia de caída o aumento de la PA nocturna; es decir, la relación entre la PA del sueño nocturno y la PA en el periodo actividad es mayor o igual a 1.
2. *Dipper ligero*: Cociente entre PA sueño nocturno y PA en el periodo de actividad mayor o igual a 0,9 y menor a 1.
3. *Dipper*: Relación PA sueño nocturno y PA periodo actividad menor a 0,9 y mayor o igual a 0,8.
4. *Dipper extremo*: Cociente PA sueño nocturno y PA en el periodo de actividad menor a 0,8.

Los valores de la PA diurnos y nocturnos y los cambios obtenidos con el tratamiento están relacionados entre sí, pero se ha observado que el valor pronóstico de la PA nocturna es superior al de la diurna. Además, se ha descrito que los individuos en los que la reducción nocturna de la PA esta amortiguada (non-dippers o riser) y tienen una mayor variabilidad de la PA presentan una mayor prevalencia de lesiones de órganos diana y una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares<sup>82</sup>. Se han descrito como posibles causas para la ausencia de caída nocturna: las alteraciones del sueño, el Síndrome de apnea obstructiva del

sueño (AOS), la obesidad, la ingesta elevada de sal por personas sensibles, la hipotensión ortostática, la disfunción autonómica, la enfermedad renal crónica (ERC), la neuropatía diabética y la edad avanzada<sup>68</sup>.

#### 1.7.4 Ventajas y desventajas de la MAPA

La MAPA aporta sin duda múltiples ventajas pero también cuenta con algunas desventajas (Tabla 6) entre las que cabe destacar el coste de la técnica lo que limita su aplicación a toda la población hipertensa.

Tabla 6. Ventajas y desventajas de la MAPA

| VENTAJAS   | DESVENTAJAS   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•Múltiples medidas de presión arterial</li> <li>•Mediciones durante las actividades diarias habituales</li> <li>•Mediciones durante el sueño</li> <li>•Estimación del ritmo circadiano</li> <li>•Precisa un mínimo adiestramiento para el paciente</li> <li>•No induce reacción de alerta durante el inflado</li> <li>•Ofrece muchos posibles análisis de datos</li> <li>•Mejor correlación con lesión de órgano y riesgo cardiovascular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Posible pérdida de datos por fallo del equipo o de cooperación</li> <li>•Meticulosa atención a la utilización del equipo</li> <li>•Puede interferir durante el trabajo o el sueño</li> <li>•Posible intolerancia por molestias, erupciones cutáneas o alergias, incluso síntomas de isquemia en el brazo</li> <li>•Coste de la técnica</li> </ul> |

### 1.7.5 Indicaciones y contraindicaciones de la MAPA

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la PA ambulatoria es un predictor más sensible del riesgo de eventos CV, como las complicaciones coronarias mórbidas o mortales e ictus, que la PA medida en consulta<sup>83 84</sup>. Por otra parte, algunos estudios han demostrado que en pacientes hipertensos la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y otros marcadores de lesión de órgano diana como son el daño renal (oligoalbuminuria), daño cerebral (infartos lacunares, lesión de la sustancia blanca), engrosamiento de la íntima media en la arteria carótida y retinopatía se correlacionan mejor con la PA ambulatoria que con la PA medida en consulta<sup>85</sup>. Además, los cambios en la presión arterial ambulatoria en respuesta al tratamiento antihipertensivo se han correlacionado más estrechamente con la mejora de la hipertrofia del ventrículo izquierdo de lo que lo hacen los cambios en la presión arterial en consulta<sup>86</sup>. En el análisis de la PA diurna y nocturna en el mismo modelo estadístico, se observa que la PA nocturna es un predictor más potente que la PA diurna<sup>86 87</sup>. Si bien el cociente PA nocturna/diurna es un predictor significativo de aparición de eventos CV se ha visto que desde el punto de vista pronóstico la PA de 24 h adquiere mucha más importancia<sup>88</sup>. En cuanto a los patrones nocturnos de caída de la presión arterial, el hallazgo más constante es que la incidencia de complicaciones CV es mayor en pacientes con una caída de la PA nocturna menor que en los pacientes con mayor caída<sup>90 89 90</sup>, aunque la escasa reproducibilidad de este fenómeno limita la fiabilidad de los resultados. Los sujetos con caídas de la PA nocturna muy acusadas (extreme dippers) tienen mayor riesgo de ictus; sin embargo, los datos al respecto son inconsistentes, por lo que la importancia clínica de este fenómeno aún no está totalmente clara<sup>68</sup>.

Inicialmente el uso de la MAPA se limitó a la investigación pero en la actualidad esta técnica se ha instaurado en la práctica clínica habitual como una herramienta de mucho valor en el diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento antihipertensivo. En la tabla 7 se detallan las indicaciones y las contraindicaciones de la MAPA:

**Tabla 7. Indicaciones y contraindicaciones de la MAPA**

---

### **Indicaciones**

*Diagnóstico de hipertensión aislada en la consulta, en pacientes con disparidad entre las presiones en consulta y las obtenidas fuera del entorno clínico*

*Confirmación de la hipertensión en pacientes recién diagnosticados sin afectación de órgano diana*

*Sospecha de hipertensión arterial enmascarada o aislada ambulatoria*

*Valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con hipertensión resistente o para ver el grado de control durante las 24 horas*

*Hipertensión arterial episódica o variabilidad inusual de la presión arterial*

*Pacientes con síntomas sugestivos de episodios de hipotensión, con independencia de si reciben o no tratamiento antihipertensivo*

*Investigación clínica*

### **Contraindicaciones**

*Circunferencia del brazo >42 cm*

*Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, extrasistolia ventricular frecuente u otras taquiarritmias*

*Negativa del sujeto o cooperación insuficiente*

**Modificada de O'Brien E, et al<sup>56</sup> y Pickering TG, et al<sup>91</sup>.**

### 1.7.6 Fenómeno y Efecto de bata blanca

La monitorización ambulatoria de la PA como se ha podido comprobar se trata de una técnica que requiere un mínimo adiestramiento por parte del paciente, es relativamente cómoda y es el método más adecuado para medir la variabilidad de la presión arterial, tanto durante el sueño (aportando información de los patrones de comportamiento de la PA durante el sueño) como durante el periodo de actividad del individuo, ya que nos permite obtener múltiples registros de la PA detectando correctamente entidades como la hipertensión clínica aislada y el *fenómeno de bata blanca*. La PA habitualmente es más alta cuando se mide en la consulta debido a la reacción presora de los pacientes ante la toma de PA por un profesional sanitario, hecho que se conoce con el nombre de *Efecto de Bata Blanca (EBB)*. Las causas de este fenómeno no están del todo claras, pudiendo relacionarse con mecanismo neurohormonales de respuesta condicionados por la interacción médico paciente<sup>92</sup>, debidos a una respuesta alerta y ansiedad. Se puede cuantificar indirectamente como la diferencia de los promedios de PAS y PAD medidos en consulta y los valores hallados en la medición ambulatoria<sup>93</sup>. En la práctica clínica, el EBB puede hacer que en repetidas ocasiones nos encontremos con cifras de PA altas en consulta y cataloguemos como hipertensos a individuos que fuera de la consulta tienen una presión arterial totalmente normal (HTA de bata blanca)<sup>94</sup>. Esta situación es muy frecuente, ya que afecta a un 20-40% de los pacientes hipertensos, de modo especial a los de sexo femenino, HTA de grado ligero y fumadores<sup>95 96</sup>. Diversos estudios prospectivos han demostrado que los pacientes con hipertensión de bata blanca tienen un riesgo cardiovascular inferior al de los pacientes con hipertensión arterial sostenida<sup>67</sup> (esto es, con cifras elevadas de presión arterial tanto dentro como fuera de la consulta médica), aunque existe controversia sobre el riesgo CV de



estos pacientes, ya que en algunos estudios se observaron que las complicaciones CV a largo plazo se situaban en un nivel intermedio entre la HTA persistente y los pacientes normotensos<sup>97</sup>, mientras que tras ajustar por edad, sexo y otras variables no se observaron diferencias significativas con respecto a los normotensos<sup>61 62 63 98</sup>. Tenemos que tener en cuenta que los pacientes con HTA de bata blanca, en comparación con normotensos, tienen un mayor daño orgánico asintomático como la HVI<sup>61 99</sup>, así como mayor riesgo de aparición a largo plazo de DM y de progresión a HTA persistente<sup>99</sup>; es por ello que se recomienda confirmar el diagnóstico de la HTA de bata blanca a los 3-6 meses, además de seguir atentamente a estos pacientes, repitiendo la medición de la PA fuera de consulta.

Pero además, el EBB puede inducirnos a sobrevalorar de forma clínicamente importante el grado real de hipertensión en un alto porcentaje de pacientes, tratados o no farmacológicamente. Se trata de individuos con PA en consulta sistemática y significativamente mayores que las ambulatorias, aún siendo ambas elevadas (Fenómeno de Bata Blanca).

Muchas cuestiones relacionadas con el EBB permanecen desconocidas o están poco claras y en la actualidad se ven sometidas a un amplio debate entre los expertos, aunque cada vez hay más preguntas que empiezan a tener respuesta. El verdadero interés práctico del EBB deriva de sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Si su impacto en la población hipertensa es tan importante como parece (15 % de la población general), es muy probable que guiándonos por las PA medidas exclusivamente en consulta estemos sobrediagnosticando y sobretratando la HTA.

Por el contrario, la PA puede ser normal en consulta y anormalmente alta fuera del ambiente sanitario, a esto se le conoce con el nombre de HTA

enmascarada o HTA ambulatoria aislada. La prevalencia de esta entidad se sitúa en torno al 15%<sup>61</sup> y los metanálisis de estudios prospectivos indican que la incidencia de complicaciones CV es el doble que en los sujetos normotensos verdaderos y es similar a la incidencia en la HTA persistente<sup>61 62 63</sup>. El hecho de que con frecuencia la HTA enmascarada no se detecte ni se trate puede haber contribuido a este hallazgo.

## 1.8 ELECTROCARDIOGRAMA Y ECOCARDIOGRAFIA EN PACIENTES HIPERTENSOS

El electrocardiograma (ECG) debe realizarse en todo hipertenso, aunque su sensibilidad para detectar hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es muy baja; sin embargo, es un predictor independiente de los episodios cardiovasculares<sup>66</sup>. Aunque no exenta de limitaciones técnicas, la ecocardiografía es más sensible que el ECG para diagnosticar HVI y predecir el riesgo cardiovascular (RCV) y, además, puede ser útil para estratificar de manera más precisa el riesgo general y determinar el tratamiento a utilizar. En apenas un 5-10 % de los hipertensos se identifica una HVI en el ECG, mientras que dicho porcentaje aumenta hasta el 30 % tras la realización de un ecocardiograma, e incluso al 90 % en poblaciones de alto riesgo<sup>100</sup>. La HTA provoca un aumento de tensión en el miocardio del ventrículo izquierdo, que se manifiesta por rigidez e hipertrofia. La HVI es una respuesta directa al aumento de la postcarga asociada al aumento de la resistencia vascular sistémica. Incluso antes del desarrollo de HVI pueden observarse alteraciones tanto de la función diastólica como sistólica del miocardio<sup>101</sup>. Al aumentar la carga hemodinámica puede producirse una alteración funcional sistólica o diastólica que progrese a distintas formas de insuficiencia cardiaca (IC).

En pacientes hipertensos se han propuesto, además de la HVI, una serie de parámetros ecocardiográficos de interés por su valor pronóstico y su capacidad predictiva de complicaciones cardíacas y vasculares. Entre ellos los de mayor interés son los siguientes<sup>66</sup>: 1) Masa ventricular izquierda (MVI). Aunque la relación entre la MVI y el RCV es continua, se considera aumentado cuando esta supera los 135 g en hombres (70 g/m<sup>2</sup>) y 99 g en mujeres (72 g/m<sup>2</sup>). 2) Tipo de HVI. La hipertrofia concéntrica, hipertrofia excéntrica y el remodelado concéntrico predicen todos ellos

un aumento de la incidencia de ECV, pero se ha observado que es la hipertrofia concéntrica la que aumenta el riesgo de manera más notable. 3) Función sistólica (FS) ventricular izquierda. Se ha propuesto el empleo de la fracción de eyección, así como del acortamiento fraccional endocárdico y de la mitad de la pared como posibles factores de predicción adicionales de episodios cardiovasculares. 4) Función diastólica (FD). Las primeras alteraciones de la función cardiaca en el paciente hipertenso afectan a la FD, con prolongación del tiempo de relajación isovolumétrico y disminución del cociente entre las onda E y A. Hoy en día se acepta que una parte considerable (alrededor del 50 %) de la insuficiencia cardiaca puede explicarse por una disfunción diastólica, con un deterioro escaso o nulo de la FS y que, además, la llamada IC diastólica es un trastorno de muy mal pronóstico<sup>102</sup>. Las alteraciones de la FD son frecuentes en hipertensos y en ancianos con una PA elevada, pudiendo afectar al menos a 1 de cada 4 pacientes<sup>67</sup>. Estas alteraciones pueden darse en ausencia de cambios en la FS o incluso sin que haya una HVI. Hay evidencias que demuestran que la disfunción diastólica aumenta el riesgo de presentar fibrilación auricular (FA)<sup>103</sup>, predice la posterior aparición de IC y se asocia con un aumento de la mortalidad por todas las causas<sup>66</sup>. 5) Índice de funcionamiento miocárdico (IFM) o índice de Tei. Se trata de un índice recientemente incorporado a la práctica clínica habitual, que incluye los intervalos de tiempo isovolumétricos sistólico y diastólico y que se ha utilizado con éxito para detectar alteraciones precoces de la función miocárdica en pacientes hipertensos, incluso sin HVI y con FS y FD normales<sup>104</sup>.

En la revisión de la guías europeas elaborado por la Sociedad Europea de HTA (ESH) en 2009 asocian la HVI, especialmente la de tipo concéntrico a un riesgo de ECV > 20% a 10 años (es decir, riesgo CV alto)<sup>105</sup>. El estudio LIFE en el que seleccionaron pacientes hipertensos con HVI, se observó que la reducción farmacológica de la PA se relacionó con una disminución de las complicaciones CV

<sup>106</sup>.

## 1.9 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La IC se puede definir, desde un punto de vista clínico, como un síndrome complejo, caracterizado por anomalías de la función ventricular y de la regulación neurohormonal, que se acompaña de intolerancia al ejercicio, retención de líquidos y reducción de la longevidad. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la presencia de síntomas y signos de hipertensión venosa pulmonar y/o sistémica o de bajo gasto cardíaco, atribuibles a la disfunción mecánica de uno o ambos ventrículos. La IC puede ser clasificada de formas muy diferentes, generalmente atribuyendo a características más descriptivas que diagnósticas<sup>107</sup>. En los últimos años su prevalencia ha aumentado en los países desarrollados hasta convertirse en un importante problema de salud y una carga cada vez mayor para el sistema sanitario. Aparte de las importantes repercusiones económicas y sociales, provoca graves limitaciones en la calidad de vida de las personas que la padecen. La prevalencia de la IC se sitúa entre el 2 y el 3% de la población general y aumenta drásticamente alrededor de los 75 años de edad, hasta llegar a un 10-20% en el grupo de pacientes de 70-80 años; en los grupos más jóvenes, la prevalencia es mayor en los varones debido a que la enfermedad coronaria, una de las causas más frecuentes de IC, aparece a edades más tempranas; y entre las personas de edad avanzada, la prevalencia es similar en ambos sexos<sup>108</sup>. La prevalencia total de la IC está en aumento debido al envejecimiento de la población, una mayor supervivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios y la eficacia de la prevención, que retrasa la aparición de eventos coronarios en los pacientes en alto riesgo y en los que han sobrevivido al primer evento (prevención secundaria). La media de edad de los pacientes con IC en los países desarrollados es 75 años. La

IC con fracción de eyección conservada es más común en pacientes de edad avanzada, mujeres, hipertensos y diabéticos<sup>110</sup>. Es la principal causa de ingresos hospitalarios en mayores de 65 años y representa un 2% del gasto sanitario debido en gran parte a que los ingresos hospitalarios suelen ser prolongados<sup>109</sup>. En términos generales, las perspectivas para el futuro son poco alentadoras, aunque algunos pacientes pueden vivir muchos años debido al avance en los tratamientos fundamentalmente, el 50% fallece a los 4 años y el 40% de los pacientes ingresados fallece o reingresa durante el primer año, es por ello que la IC es actualmente la tercera causa de muerte cardiovascular. Las causas más comunes de deterioro de la función cardíaca y generadoras de IC son el daño o la pérdida de músculo cardíaco, isquemia aguda o crónica, aumento de la resistencia vascular con HTA o el desarrollo de taquiarritmia como la FA. La enfermedad coronaria causa la IC en cerca del 70 % de los pacientes, las valvulopatías son el origen del 10 % de los casos y las miocardiopatías del otro 10 %<sup>110</sup>.

La HTA es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la IC, siendo junto con el accidente cerebrovascular las complicaciones más frecuentes en los pacientes hipertensos<sup>110</sup>. Es por ello que la reducción de la PA ha demostrado ser eficaz en la prevención de la IC, incluidos los pacientes muy ancianos<sup>111</sup>. Existen múltiples estudios (ALLHAT, TRANSCEND, PROFESS) en los que se analizan la reducción en la aparición de IC mediante la reducción farmacológica de la PA, pero en la actualidad no existen ensayos clínicos que determinen la influencia de las recomendaciones dietéticas sobre esta complicación CV de los pacientes hipertensos.

La fibrilación auricular (FA) supone un problema clínico de primer orden. Es la arritmia más frecuente en la práctica clínica diaria. Afecta al 5 % de las personas a

partir de los 65 años y se asocia a aumento del riesgo de ictus, de IC y de muerte<sup>112</sup>. Al ser un proceso que afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada el creciente envejecimiento de la población occidental lo convierte en un problema de salud pública en continuo aumento<sup>113</sup>. La incidencia de FA aumenta con la edad y es más frecuente en el varón (incidencia: 65-74 años: hombres 18/1000, mujeres 10/1000; 75-84 años: hombres 43/1000, mujeres 22/1000). Aunque es más frecuente en el varón, las tasas tienden a igualarse en las edades más avanzadas, particularmente a partir de los 75 años, por la mayor longevidad de la mujer<sup>114</sup>. La FA se asocia a un aumento en la incidencia eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, fallo ventricular, pérdida en la calidad de vida y hospitalizaciones. En la tabla 8 se puede observar la relación de las mismas con la FA:

**Tabla 8. Cambios relativos en pacientes con FA.**

| <b>Parámetro Clínico</b>                                    | <b>Cambio relativo en pacientes con FA</b>   |
|---|--|
| <b>1. Muerte</b>  | Se dobla la tasa de mortalidad   |
| <b>2. AVC (incluye AVC hemorrágico y sangrado cerebral)</b> | - Aumento riesgo AVC<br>- La FA se asocia a AVC más graves                                   |
| <b>3. Hospitalizaciones</b>                                 | - Son más frecuentes en pacientes con FA<br>- Contribuyen al deterioro de la calidad de vida |
| <b>4. Calidad de Vida y capacidad para el ejercicio</b>     | Puede provocar angustia por las palpitaciones y otros síntomas relacionados con la FA        |



## 5. Función Ventricular izquierda

Pueden provocar taquimiocardiopatías con insuficiencia cardiaca aguda

FA: Fibrilación Auricular. AVC: Accidente Vascular Cerebral.

Los episodios se enumeran por orden jerárquico modificado a partir de un documento de consenso reciente<sup>115</sup>; siendo la prevención de estos episodios clínicos el principal objetivo terapéutico en pacientes con FA<sup>116</sup>.

La consecuencia más devastadora de la FA es el ictus tromboembólico, cuyo origen más habitual es la aurícula izquierda. La incidencia anual de ictus varía entre el 5 y el 9,6 % en pacientes con FA de alto riesgo<sup>117</sup>. La FA puede complicar el curso de la IC o incluso ser uno de sus factores precipitantes. En una población danesa se ha visto que la FA aumenta entre 4 y 6 veces el riesgo de desarrollar tromboembolia sistémica en otros territorios como las arterias renales, mesentéricas, pélvicas y de las extremidades, tal como demostró un estudio realizado en Dinamarca<sup>118</sup>.

La FA y la HTA no son dos problemas aislados, sino que presentan una clara interrelación y potencian sus efectos nocivos entre sí. La HTA, con el paso del tiempo, provoca en el corazón una serie de cambios estructurales y funcionales en los miocitos, lo que a su vez produce un aumento de la fibrosis, junto con un incremento de la hipertrofia media, lo cual lleva al corazón a una situación de isquemia relativa, que favorece la aparición de arritmias. Asimismo la HVI aumenta el estrés parietal y produce una activación del sistema nervioso simpático, lo que provoca un incremento del automatismo, que a su vez aumenta las arritmias cardiacas (figura 5).

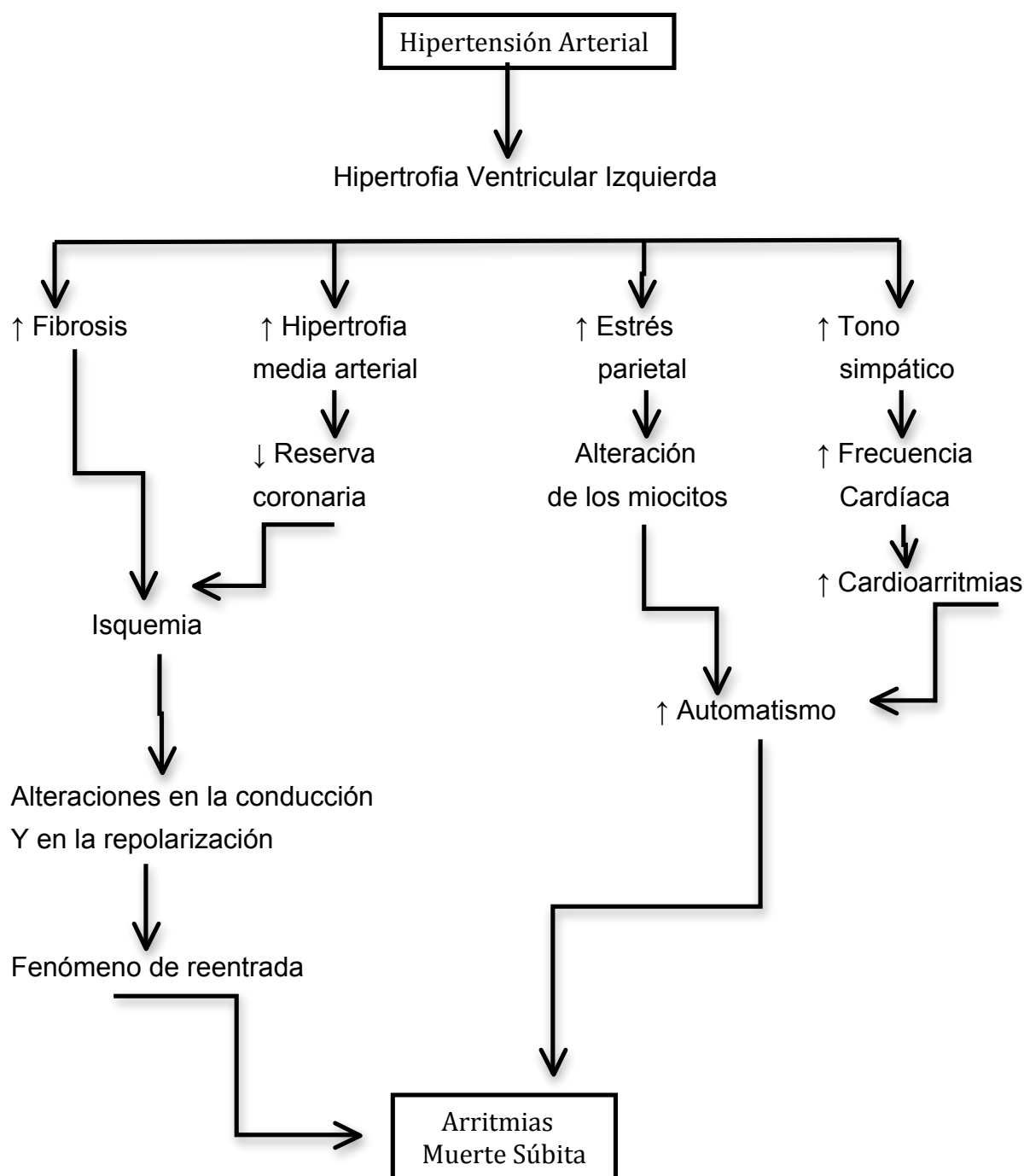
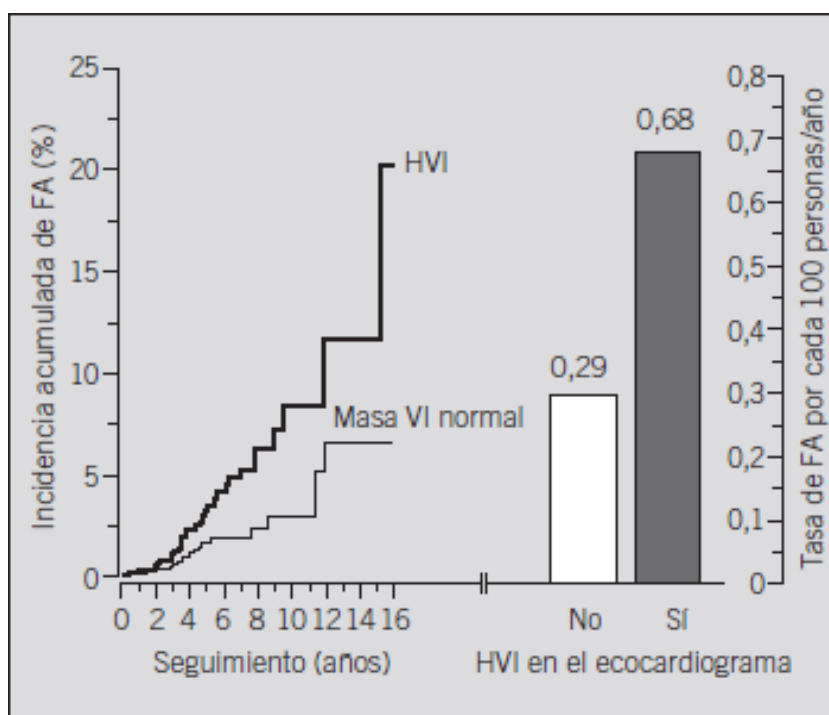


Figura 5. Fisiopatología de las arritmias cardíacas en el hipertenso. (Modificade Hennersdorf y Strauer<sup>119</sup>).

El estudio PIUMA<sup>114</sup> demostró que el riesgo de arritmia aumenta exponencialmente con el aumento de la masa cardíaca y el tamaño auricular (figura 6). Es por ello que se puede concluir que la HTA facilita la aparición de FA, ya que como se ha comentado antes la HVI está estrechamente relacionada con la HTA.

Por otro lado en el estudio LIFE<sup>120</sup> se reclutaron pacientes HTA con HVI detectada por electrocardiografía y se observó que la aparición de FA en estos pacientes empeoró el pronóstico, aumentando significativamente el riesgo de ictus fatales y no fatales<sup>116</sup>. Es por ello, que los pacientes HTA en los que aparece una FA es necesaria la anticoagulación ya que incrementa el riesgo embólico de forma importante.

Por otra parte, se ha demostrado que la reducción de la incidencia de FA en pacientes con HTA esta correlacionada con la regresión de la HVI <sup>121</sup>.



**Figura 6. Estudio PIUMA. Incidencia de Fibrilación Auricular (FA). HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda. VI: Ventrículo Izquierdo. (Modificada de Verdecchia et al).**

Los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo están fundamentalmente provocados por la capacidad de las diferentes medidas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas) para reducir los valores de PA. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo en el que se realizó el seguimiento de una cohorte entre Julio del 2006 y Diciembre del 2011, incluyéndose

a 255.440 pacientes hipertensos con 55 años o más y sin enfermedad vascular isquémica ni antecedentes de FA<sup>122</sup>. El objetivo de este estudio fue elaborar una fórmula que permita calcular el riesgo de FA incidental usando variables de la práctica clínica diaria (edad, peso, colesterol total, antecedentes de Insuficiencia Cardíaca y/o valvulopatías y tratamiento antihipertensivo). Se detectaron 7.668 nuevos casos de FA, lo que supone un 3% de la muestra inicial y una incidencia de FA en la muestra de 7,24/1000 personas/año (7,08-7,4, 95% IC). Por último, también se ha publicado recientemente los resultados de un subestudio del ensayo clínico PREDIMED en el que se relaciona el consumo de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) con una reducción en la incidencia de FA<sup>123</sup>. De los 7447 pacientes incluidos en PREDIMED aleatorizados en los 3 subgrupos (Dieta Mediterránea (DTM) suplementada con AOVE, DTM suplementada con frutos secos y Dieta Baja en Grasas (DBG)) se excluyeron a aquellos pacientes que tenían FA, quedando la muestra en 6.705 participantes. Se detectaron 72 nuevos casos de FA en el grupo de intervención de DTM suplementada con AVOE, 82 en el grupo de DTM suplementada con frutos secos y 92 en el grupo control. La mediana de seguimiento fue de 4,8 años. LA DTM con aceite de oliva virgen extra redujo significativamente el riesgo de FA (hazard ratio: 0,62; IC 95%, 0,45-0,85 en comparación con el grupo control), hecho que no ocurrió en el grupo de DTM suplementado con frutos secos (Figura 7). Por tanto este estudio concluye que el AOVE en el contexto de un patrón de dieta mediterránea puede reducir el riesgo de FA. Si bien se trata de un análisis posterior del ensayo PREDIMED, que tal como dice su propio autor merece una mayor evaluación en futuros ensayos en los que se debe estudiar la prevención de la insuficiencia cardíaca como complicación de la fibrilación auricular entre otras.

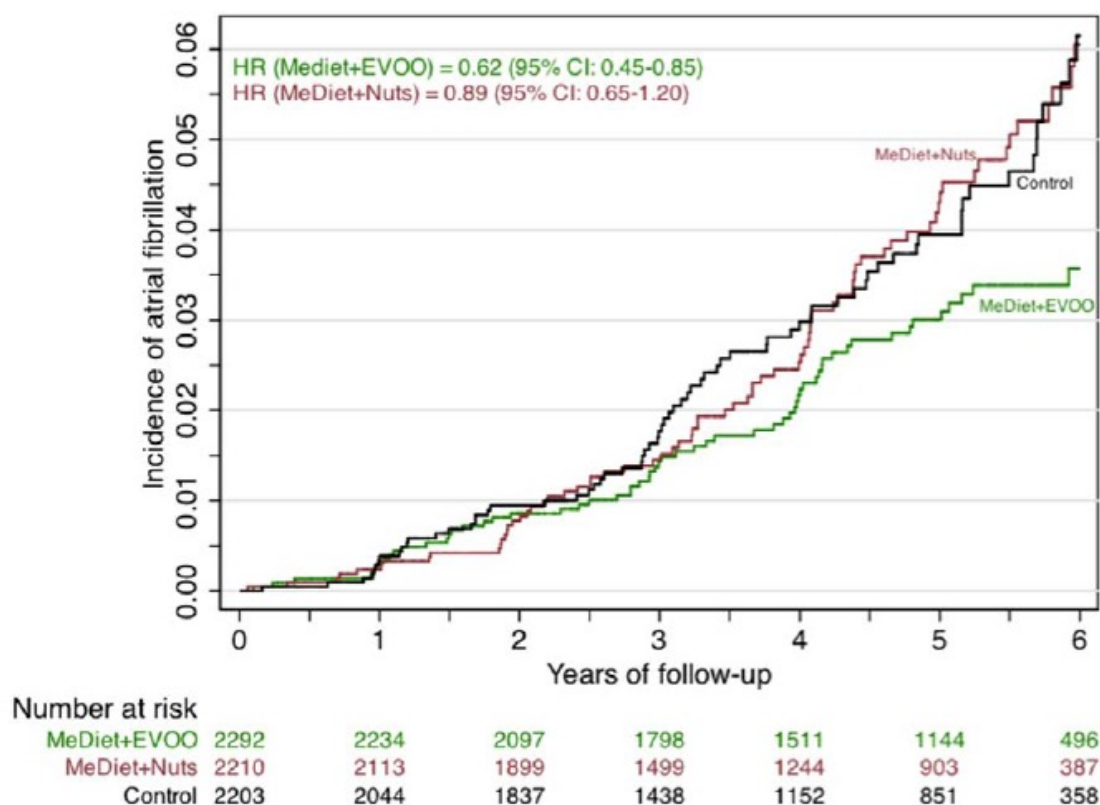


Figura 7. Incidencia de Fibrilación Auricular por cada grupo. Hazard ratio cruda (95% IC) para el ensayo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), del 2003 al 2010. CI: Intervalo de Confianza. EVOO: Aceite de Oliva Virgen Extra. HR: Hazard Ratio. MeDiet: Dieta Mediterránea

Sin embargo, hasta ahora no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico aleatorizado con grupo control cuyo objetivo sea analizar la influencia a largo plazo, en hipertensos de alto RCV que aún no han tenido manifestaciones clínicas de EAC y que no presentan FA, de una DTM sobre las PAc y las PAa (tanto diurnas como nocturnas) y sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares directamente relacionadas con la HTA, tales como la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, el ictus y la cardiopatía isquémica (CI).

## **2. JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Nadie discute en la actualidad los efectos beneficiosos para la salud de la dieta mediterránea. Son muchos los estudios que los han demostrado, la mayor parte de ellos de carácter observacional, algunos pocos ensayos clínicos en situación de prevención secundaria y sólo uno de prevención primaria, el conocido como Estudio PREDIMED. En él han participado 7.447 pacientes de toda España (más de 1.000 de ellos andaluces) sin enfermedad cardiovascular conocida. Es el mayor ensayo clínico aleatorizado realizado hasta ahora en nuestro país y uno de los estudios nutricionales más importantes llevados a cabo en el mundo, en el cual nuestro grupo de investigación ha tenido el placer y el honor de colaborar.

El estudio PREDIMED ha sido capaz de responder a multitud de preguntas que, hasta su realización, estaban sin respuesta; sin embargo, hasta la fecha no se había realizado ningún ensayo clínico de intervención dietética aleatorizado con grupo control, a realizar íntegramente en Atención Primaria, con el objetivo de evaluar, en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular en situación de prevención primaria, los efectos de una dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas, sobre la incidencia de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes relacionadas con la hipertensión arterial, así como su influencia sobre la presión arterial, tanto de consulta como ambulatoria. La demostración, mediante un diseño experimental, de consecuencias positivas de la dieta mediterránea sobre estas variables resultado, supondría un argumento científico de máxima calidad para emplear este modelo de dieta dentro de las diferentes estrategias no farmacológicas propuestas en el manejo terapéutico y preventivo de este tipo de pacientes, con la ventaja añadida de que la dieta mediterránea resulta mucho más agradable al paladar que las dietas de restricción grasa, lo que facilitaría su cumplimiento a largo plazo.

### **3. HIPÓTESIS**

---



## ***HIPÓTESIS PRINCIPAL***

En pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, que reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo y que aún no han presentado ninguna manifestación clínica de enfermedad del aparato circulatorio y no tienen fibrilación auricular, una intervención dietética dirigida a establecer y consolidar un patrón de dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas, reduce la incidencia de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes relacionadas con la hipertensión arterial: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica.

## ***HIPÓTESIS SECUNDARIA***

En pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, que reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo y que aún no han presentado ninguna manifestación clínica de enfermedad del aparato circulatorio y no tienen fibrilación auricular, una intervención dietética dirigida a establecer y consolidar un patrón de dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas; disminuye las cifras de presión arterial de consulta y los valores medios de presión arterial ambulatoria durante el periodo de actividad, así como el efecto de bata blanca, y facilita el comportamiento fisiológico de la presión arterial durante el sueño.

## **4. OBJETIVOS**

---

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar el efecto de una dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas, sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, que reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo y que aún no han presentado ninguna manifestación clínica de enfermedad del aparato circulatorio y no tienen fibrilación auricular.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

Conocer la influencia de una dieta mediterránea en este grupo de pacientes, en comparación con una dieta baja en grasas, sobre la presiones arteriales de consulta y ambulatorias, el efecto de bata blanca, el comportamiento de la presión arterial durante el sueño, la frecuencia cardíaca y la presión del pulso.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## 5.1 DISEÑO

Ensayo clínico de intervención dietética, aleatorizado, controlado, a simple ciego y multicéntrico (*Registro Internacional: ISRCTN 27497769. ISRCTN Registry: [www.isrctn.com](http://www.isrctn.com)*)

El presente estudio fue aprobado y autorizado por el Comité de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla (Anexo 1).

Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos dos años tras su reclutamiento.

## 5.2 SUJETOS DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo íntegramente en Centros de Salud de Atención Primaria de Sevilla capital. Los pacientes fueron reclutados en base a los siguientes criterios:

Pacientes hipertensos (según los criterios internacionalmente establecidos, PAS  $\geq$  140 y/o PAD  $\geq$  90 mmHg) en tratamiento con fármacos antihipertensivos y que reunían los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Hombres o mujeres con un rango de edad entre 55 y 75 años.
- 2) Ausencia de antecedentes personales documentados de enfermedad del aparato circulatorio conocida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca) o de fibrilación auricular.
- 3) Que presenten:
  - a) Diabetes mellitus tipo 2 ó

b) 2 ó más de los siguientes FRCV: tabaquismo, dislipemia (cLDL  $\geq$  160 mg/dl ó cHDL  $<$  40 mg/dl), obesidad (IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>) y antecedentes familiares en primer grado (padre, madre o hermanos) de enfermedad cardiovascular prematura (hombres menores de 55 años, mujeres menores de 65 años).

4) Aceptación explícita de participar en el estudio y firma del correspondiente consentimiento informado (Anexo 2).

Como Criterios de Exclusión se establecen los siguientes:

- 1) Obesidad mórbida (IMC  $\geq$  40 Kg/m<sup>2</sup>).
- 2) Síndrome de dependencia alcohólica o cualquier tipo de toxicomanía.
- 3) Limitación física, psíquica o intelectual para participar en un estudio de intervención dietética o examinarse por una MAPA.
- 4) Dificultad o ausencia de predisposición para cambiar hábitos alimentarios.
- 5) Condiciones o circunstancias que puedan afectar a la conducción del ensayo, tales como: incapacidad para comunicarse con los investigadores que lleven a cabo la intervención, no disposición a aceptar el tratamiento asignado tras la aleatorización, participación en otro estudio que pudiera interferir con el presente proyecto y pérdida de peso, por cualquier motivo, superior al 10 % en los últimos 3 meses.
- 6) Cáncer diagnosticado en los últimos 5 años que requiera tratamiento, salvo que el pronóstico del mismo sea bueno.

Previamente a proponer a los candidatos su participación en el estudio, con el objetivo de garantizar el cumplimiento de los criterios de inclusion y la ausencia de los de exclusion, se realizó anamnesis, exploracion fisica, analitica básica de sangre y orina, electrocardiograma y radiografía de torax.

Para el diagnostico de IC se utilizaron los criterios de Framingham<sup>107 124</sup>, empleándose la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)<sup>125</sup>.

## 5.3 VARIABLES DE ESTUDIO

En cada una de las visitas clínicas (inicial y anual) se midieron las siguientes variables:

### **Variable Resultado Principal**

La variable resultado principal era una variable compuesta por las complicaciones cardiovasculares más frecuentes relacionadas con la hipertensión arterial: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica.

### **Variables Resultado Secundarias**

- *PA de consulta (PAc)*: cifras de PA medidas en consulta (6 tomas, tomándose como PAc la media aritmética de los 6 registros, incluyendo las tomas realizadas para la calibración de los aparatos de MAPA y AMPA).
- *PA ambulatorias (PAa)*: obtenidas mediante MAPA de 24 horas. En cada monitorización se calcularon y valoraron las cifras medias  $\pm$  desviación estándar de PAS y PAD en el periodo completo de 24 horas y en los periodos de actividad y de sueño, determinados individualmente según los datos del diario. Se tomó como PAa medida mediante MAPA la media aritmética del periodo de actividad, y se consideraron normales valores de ésta menores o iguales a 135 mmHg de PAS y 85 mmHg de PAD de forma simultánea<sup>68</sup>.
- *Fenómeno de bata blanca (FBB)*: definido como las diferencias  $PAc - PAa \geq 20$  mmHg para la PAS y/o  $\geq 10$  mmHg para la PAD<sup>68</sup>.



- *Comportamiento de la presión arterial durante el sueño.* Atendiendo al comportamiento de la PA durante el sueño, los individuos se clasificaron en uno de los siguientes cuatro patrones. Atendiendo al perfil circadiano de la presión arterial, se han descrito 4 patrones de comportamiento nocturno de presión arterial, definidos por la relación entre los promedios de la PA sistólica<sup>82</sup> durante el sueño nocturno y el periodo de actividad<sup>83</sup>.

- Riser o Non dipper: Ausencia de caída o aumento de la PA nocturna; es decir, la relación entre la PA del sueño nocturno y la PA en el periodo actividad es mayor o igual a 1.
- Dipper ligero: Cociente entre PA sueño nocturno y PA en el periodo de actividad mayor o igual a 0,9 y menor a 1.
- Dipper: Relación PA sueño nocturno y PA periodo actividad menor a 0,9 y mayor o igual a 0,8.
- Dipper extremo: Cociente PA sueño nocturno y PA en el periodo de actividad menor a 0,8.

- *Presión del pulso ambulatoria*<sup>43 126</sup>: diferencia entre la media del periodo de actividad de la PAS y la PAD (PASa – PADa).

- *Frecuencia Cardíaca (FC).*

## 5.4 TAMAÑO MUESTRAL

Se ha llevado a cabo el cálculo del tamaño muestral para la variable resultado principal y otro para la variable resultado secundaria.

Para la *variable resultado principal* se estimó un tamaño de muestra necesario de 146 pacientes: 73 en cada grupo de intervención. Las asunciones utilizadas para el cálculo del tamaño muestral fueron las siguientes: aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2, en un contraste bilateral para detectar una reducción relativa del riesgo en el grupo de dieta mediterránea al menos del 25%, asumiendo una incidencia acumulada esperada en el grupo control del 21% en 2 años y un 10% de posibles pérdidas de seguimiento.

Para la *variable resultado secundaria* se estimó un tamaño de muestra necesario de 90 sujetos: 45 en cada grupo de intervención. Las asunciones utilizadas para el cálculo del tamaño muestral fueron las siguientes: asumiendo un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2, en un contraste bilateral, un índice d/s de 0,66 (d: diferencia mínima clínicamente importante igual o superior a 10 mmHg y s: desviación estándar común de la variable de 15 mmHg ) y un 20% de posibles pérdidas de seguimiento.

## **5.5 DURACION DEL ESTUDIO**

Dos años. Los participantes han sido revisados clínicamente al año de ser incluidos en el estudio y seguidos al menos durante 2 años tras el reclutamiento.

## **5.6 SELECCIÓN, RECLUTAMIENTO Y ASIGNACIÓN A LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

La selección y el reclutamiento de los pacientes se realizaron en 10 Centros de Salud pertenecientes al Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, siendo presentado en cada uno de estos centros. Con la colaboración de la Dirección Gerencia del Distrito, de los Directores/as y médicos de familia de los 10 Centros de Salud participantes, se obtuvieron listados anónimos de pacientes a partir del módulo de tratamiento de la información (DIABACO) y de la base de datos de usuarios (BDU) de la Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria de Andalucía (DIRAYA), a partir de los cuales se llevó a cabo un proceso de preselección de aquellos individuos que cumplían a priori criterios de elegibilidad. Sobre los pacientes potencialmente elegibles se realizó un procedimiento de reclutamiento activo por parte de los médicos de familia y enfermeras de familia de los pacientes, con la supervisión de los investigadores responsables del trabajo de campo. Cuando el paciente acudía a consulta se comprobaba finalmente que cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión; y en este momento se le invitaba a participar en el estudio, procediendo a informarle pormenorizadamente del mismo, haciendo explícito que la participación era voluntaria y gratuita, que el estudio era complementario y no pretendía sustituir ni

alterar el seguimiento de su salud por parte de su médico y que podía abandonarlo cuando lo considerara oportuno y sin tener que dar explicaciones por ello. Si había comprendido todo lo explicado y aceptaba participar firmaba el correspondiente consentimiento informado (Anexo 2).

A continuación, los participantes se asignaron a cada uno de los 2 grupos de intervención: Dieta Mediterránea (DTM) y Dieta Baja en Grasas (DBG) mediante un sistema de aleatorización centralizado y estratificado en función de la edad (mayores y menores de 65 años) y sexo (hombres y mujeres). Para ello se generaron 4 tablas de números aleatorios independientes, manteniendo en todo momento la ocultación de la secuencia de aleatorización.

## 5.7 INTERVENCIÓN DIETÉTICA

En los 2 grupos se llevó a cabo, cada 3 meses, una intervención dietética personalizada y otra grupal. En estas sesiones se les informó sobre las características de los diferentes grupos de alimentos, la frecuencia adecuada de consumo y se les suministró menús y recetas adaptadas para facilitarles el seguimiento de las recomendaciones dietéticas dadas.

A los pacientes asignados a recibir una DTM, para valorar su grado de adherencia a la misma, se les pasaba en cada visita una encuesta de 14 puntos (Anexo 3), validada previamente para el estudio PREDIMED y, en función de los resultados obtenidos, se llevaba a cabo un asesoramiento dietético personalizado en sesiones de 30 minutos, con recomendaciones sobre la frecuencia deseada de la ingesta de alimentos específicos.

A los pacientes asignados al grupo de DBG se les hicieron recomendaciones para reducir la ingesta de todos los tipos de grasas y se les dio un folleto informativo con recomendaciones de acuerdo con las pautas establecidas por la American Heart Association Guidelines (AHA Guidelines)<sup>127</sup> y el National Cholesterol Education Program (NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. ATP III)<sup>128</sup>. A estos pacientes se les pasó una encuesta de 9 puntos (Anexo 4), creada al efecto, para valorar el grado de adherencia a las recomendaciones dadas y, en función de la puntuación obtenida, se realizaba un consejo dietético personalizado.

Para ambos grupos de intervención, en el momento de la inclusión en el estudio y después trimestralmente, se realizaron sesiones grupales de 60 minutos de duración, con un máximo de 20 participantes, donde se daban charlas informativas y se suministraban recetas y menús adaptados para facilitar el seguimiento de las recomendaciones emitidas.

## 5.8 RECOGIDA DE LOS DATOS

Las variables referentes a los parámetros antropométricos, tratamiento antihipertensivo, toma de presión arterial en consulta y de frecuencia cardiaca se recogieron mediante anamnesis y exploración física (Anexo 5). Se les realizó también un ECG, una analítica básica de sangre y orina y una medida ambulatoria de presión arterial. Estas visitas clínicas se realizaron al inicio del estudio y al año de seguimiento. Los pacientes y sus médicos de familia fueron convenientemente informados por escrito del resultado de las pruebas realizadas.

Las tomas de las PA en consulta (PAc) se realizaron en el brazo dominante, al principio y al final de cada visita, con el paciente en sedestación y tras cinco minutos de reposo. Las medidas se efectuaron empleando un aparato electrónico (semiautomático) validado por nuestro grupo<sup>129</sup>, concretamente el OMRON HEM 705-CP (Anexo 6), de medida por método oscilométrico. Se emplearon manguitos de dos tamaños distintos según fuera el perímetro braquial del paciente menor o mayor de 32 cm.

La MAPA se llevó a cabo utilizando un sistema de monitorización SpaceLabs modelo 90217 (Anexo 7), de medida por método oscilométrico, el cual ha sido validado para su empleo en clínica<sup>130</sup>. Se instruyó a cada individuo (Anexo 8) sobre los siguientes aspectos: a) El día de la monitorización debe realizar su actividad habitual, evitando tan sólo la práctica de actividades deportivas y tomar normalmente la medicación que tenga prescrita. b) Debe permanecer quieto, con el brazo en posición relajada, cada vez que se produzca el inflado del manguito para una lectura. c) Anotar, en una hoja-diario que se le proporciona, la hora, la posición y la actividad que estaba realizando en el momento de cada toma. El monitor se

programó para realizar medidas de PA y frecuencia cardíaca cada 20 minutos entre las 8:00 y las 23:59 horas, y cada 30 minutos entre las 0:00 y las 7:59 horas. Para su calibración se realizaron de forma alternativa tres tomas con esfigmomanómetro de mercurio y tres con el monitor, en el mismo brazo y con el sujeto sentado. Se consideró válida una diferencia de las medias de PAS y PAD con ambos métodos de hasta  $\pm 5$  mmHg. En caso de no cumplirse dicha diferencia, se repitió la calibración al día siguiente, cuando se retiró el monitor. Se emplearon manguitos de dos tamaños distintos, en función de si el perímetro braquial del sujeto fuera menor o mayor de 32 cm. Las lecturas erróneas (PAS > 260 ó <70 mmHg, PAD >150 ó <40 mmHg, presión del pulso > 150 ó <20 mmHg, y frecuencia cardíaca >200 ó <20 lpm) se eliminaron de forma automática por el software del sistema. Se consideraron técnicamente válidos los registros con un mínimo de 50 lecturas en total (aproximadamente el 80% del total teórico en 24 horas) y al menos una lectura por hora durante el periodo de vigilia; el resto serán excluidos para el análisis.

La variable resultado principal (variable compuesta por: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica) se detectó mediante la realización anual del cuestionario de Framingham<sup>109 126</sup> y de ECG, así como a través del contacto periódico de los investigadores tanto con los pacientes como con sus médicos de familia y la consulta de su historia clínica informatizada, tanto de Atención Primaria (DIRAYA) como de su hospital de referencia (Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Universitario Virgen Macarena). La aparición de cualquiera de los componentes de la variable resultado principal debía ser adecuadamente documentada por el correspondiente informe clínico. El proceso de valoración, confirmación y validación de dicha variable se llevó a cabo por un Comité de Eventos creado al efecto. Este proceso se llevó siempre a cabo sin que



los miembros del Comité de Eventos conocieran el grupo de intervención al que estaba asignado el paciente. Estuvo constituido por los siguientes investigadores: Coordinador: José Lapetra (Médico de Familia. Investigador Principal). Secretario: Jesús Manuel Lozano (Médico de Familia. Investigador Colaborador). Vocales: José Manuel Santos (Médico de Familia. Investigador Colaborador), Francisco José García de la Corte (Médico de Familia. Investigador Colaborador), Manuel Ortega Calvo (Médico de Familia. Investigador Colaborador) y Nieves Romero (Cardióloga. Investigadora Colaboradora).

## 5.9 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

El análisis de los datos se hizo atendiendo al principio de intención de tratar.

Se realizó un análisis descriptivo, empleando frecuencias absolutas y frecuencias relativas (porcentajes) en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medias  $\pm$  desviación estándar (cuantitativas que siguen una distribución normal).

La comparación de los datos para las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la chi cuadrado. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba t para muestras relacionadas, análisis de la varianza (ANOVA) y análisis de medidas repetidas cuando los dos grupos fueron analizados conjuntamente.

Se han calculado las Hazard Ratios (HR) (cruda y ajustada por edad y sexo), así como sus intervalos de confianza del 95 %.

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia, mediante el estimador de Kaplan-Meier, comparando las curvas obtenidas empleando el test log-rank.

Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 22.0).

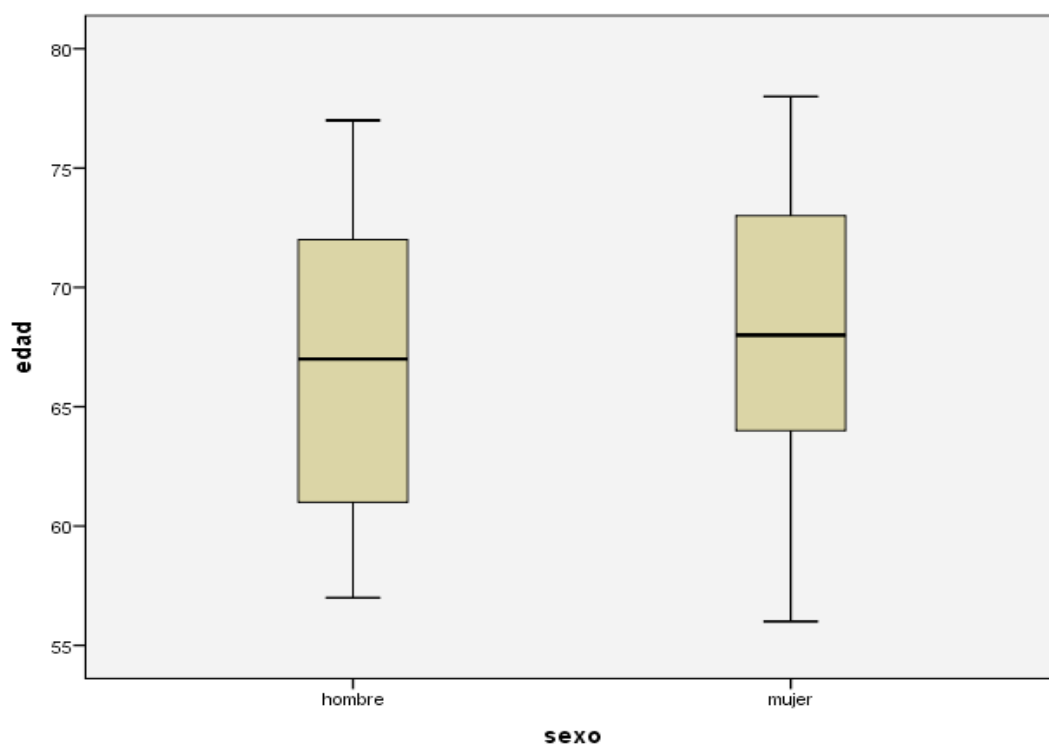
## **6. RESULTADOS**

---

## 6.1 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL

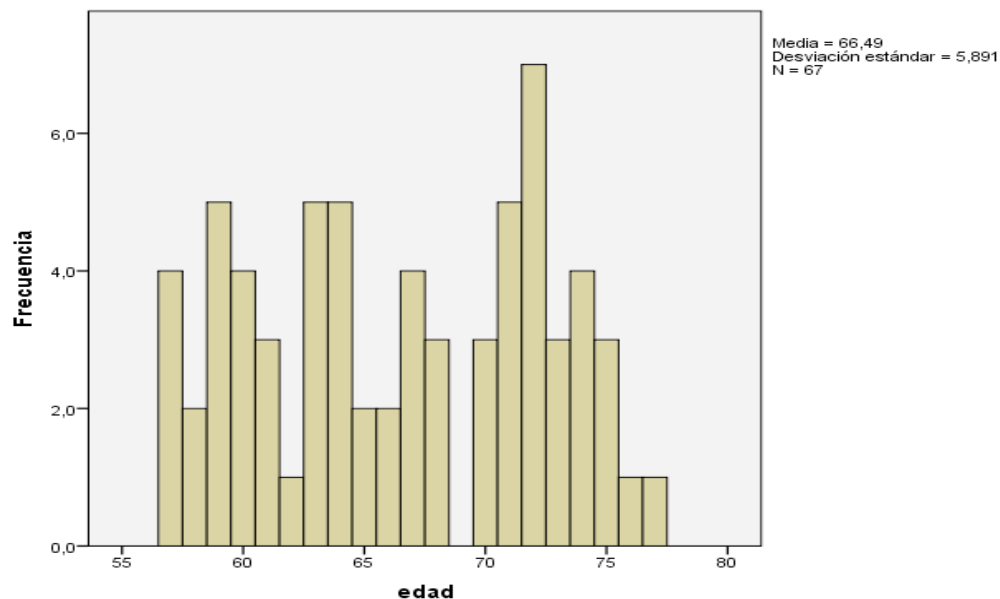
Para llevar a cabo el objetivo principal del estudio se analizaron 180 pacientes, de los que un 37,2% fueron hombres y un 62,8 % fueron mujeres. La edad media de los participantes fue de 67,48 años (DE  $\pm$  5,7 años). La media de edad en los hombres era de 66,5 años (DE  $\pm$  5,89 años) y para las mujeres de 68,1 años (DE  $\pm$  5,53 años). Contemplado el conjunto de datos total (sin discriminar por grupos de intervención) no hubo diferencias estadísticamente significativas (p value = 0.07785) en la edad entre ambos sexos.

**Figura 8. Distribución por sexo y edad de los pacientes incluidos en el estudio para la variable resultado principal**



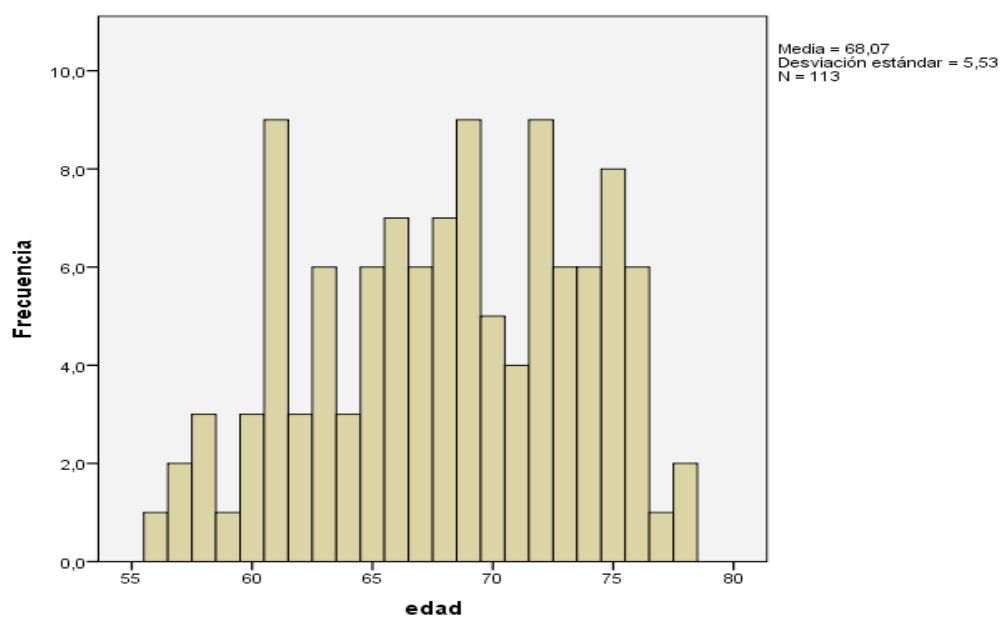
Los extremos de los segmentos indican los valores límite del rango. La línea central del diagrama de cajas representa la mediana.

**Figura 9. Distribución por edad para el sexo masculino en la fecha de inclusión para la variable resultado principal**



En el eje vertical se representa la frecuencia y en el eje horizontal la edad de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

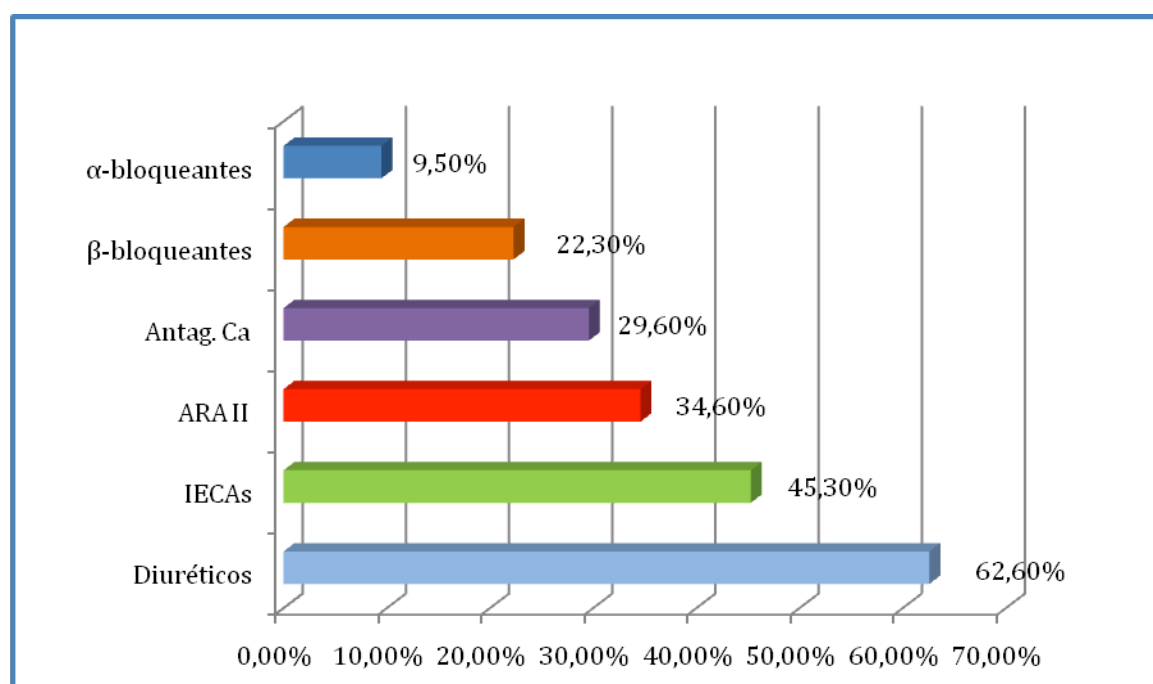
**Figura 10. Distribución por edad para el sexo femenino en la fecha de inclusión para la variable resultado principal**



En el eje vertical se representa la frecuencia y en el eje horizontal la edad de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio en la visita inicial tenían un peso medio de  $80,5 \pm 14,06$  Kg (DE), la media para el Índice de Masa Corporal (IMC) era de  $31,35 \pm 4,03$  Kg/m<sup>2</sup> y para el perímetro abdominal fue de  $103,4 \pm 11,15$  cm. El 67,8 % eran obesos, es decir tenían un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes al inicio del estudio trataban su hipertensión con diuréticos (62,6 %) e Inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina (IECAs) (45,3 %) (Figura 11).

**Figura 11. Tratamiento farmacológico antihipertensivo en la visita inicial para la variable resultado principal**



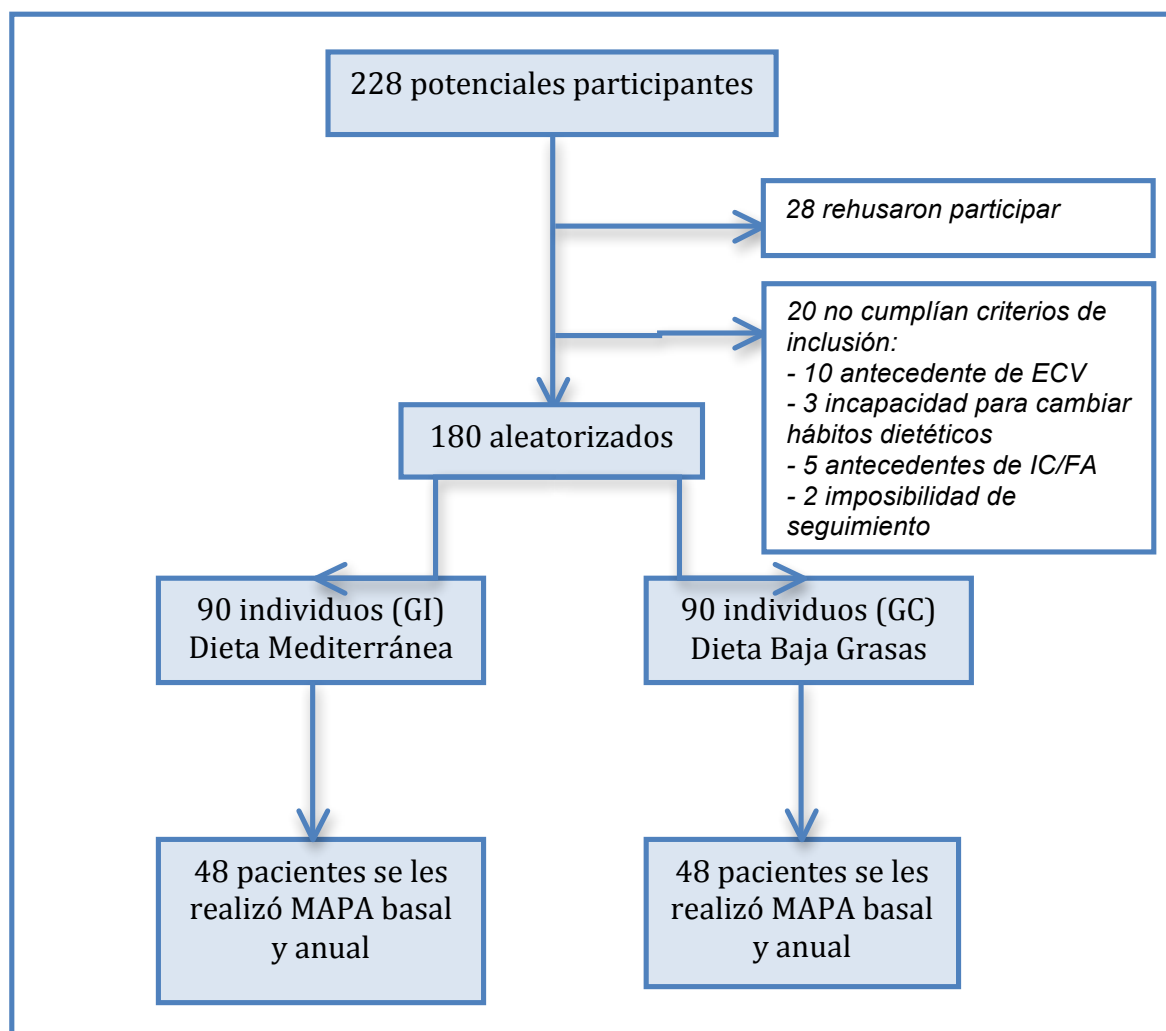
IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Antag. Ca: Antagonistas del Calcio. Las barras indican frecuencias

La distribución de los pacientes en los dos grupos de estudio fue:

- Dieta Mediterránea (Grupo de Intervención): 90 pacientes.
- Dieta Baja en Grasas (Grupo Control): 90 pacientes.

Dentro de cada grupo de intervención se seleccionaron de forma aleatoria a 48 pacientes a los que se les realizó una MAPA basal y otra anual (figura12).

**Figura 12. Diagrama de Flujo**



En la siguiente tabla se detallan las características basales de los participantes estudiados para el objetivo principal por cada grupo de intervención al inicio del estudio.

**Tabla 9. Características basales de los pacientes por grupo de intervención para el objetivo primario del estudio**

| Características                    | Dieta Mediterránea (n=90) | Dieta Baja en Grasas (n=90) |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Edad (años) $\pm$ DE               | 67,3 $\pm$ 5,4            | 67,7 $\pm$ 6                |
| Hombre (%)                         | 37,8                      | 36,7                        |
| Mujer (%)                          | 61,1                      | 63,3                        |
| Peso (Kg) $\pm$ DE                 | 82,38 $\pm$ 13,9          | 78,62 $\pm$ 14              |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ DE  | 31,76 $\pm$ 3,75          | 30,93 $\pm$ 4,3             |
| Perímetro cintura (cm) $\pm$ DE    | 104,86 $\pm$ 10,5         | 101,89 $\pm$ 11,7           |
| PASc (mmHg) $\pm$ DE               | 150,6 $\pm$ 19,8          | 148,5 $\pm$ 19,6            |
| PADc (mmHg) $\pm$ DE               | 85,02 $\pm$ 10,5          | 85,38 $\pm$ 11,2            |
| Presión PusloPAc (mmHg) $\pm$ DE   | 65,53 $\pm$ 18,1          | 63,13 $\pm$ 17,1            |
| FC (spm) $\pm$ DE                  | 74,64 $\pm$ 11,2          | 72,41 $\pm$ 11              |
| <b>Medicación antihipertensiva</b> |                           |                             |
| Diuréticos (%)                     | 58,9                      | 66,3                        |
| IECAs (%)                          | 43,3                      | 47,2                        |
| ARA II (%)                         | 42,2                      | 26,7                        |
| Antagonistas Calcio (%)            | 33,3                      | 25,8                        |
| B-bloqueantes (%)                  | 21,1                      | 23,6                        |
| A-bloqueantes (%)                  | 10                        | 9                           |
| Adherencia a DTM (ptos) $\pm$ DE   | 8,13 $\pm$ 1,6            | -                           |
| Adherencia a DBG (ptos) $\pm$ DE   | -                         | 4,89 $\pm$ 1,8              |

DE: Desviación Estándar. IMC: Índice de masa corporal. PASc: Presión Arterial Sistólica en consulta. PADc: Presión Arterial Diastólica en consulta. spm: sístoles por minuto. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. DTM: Dieta Mediterránea. Ptos: puntos encuesta.

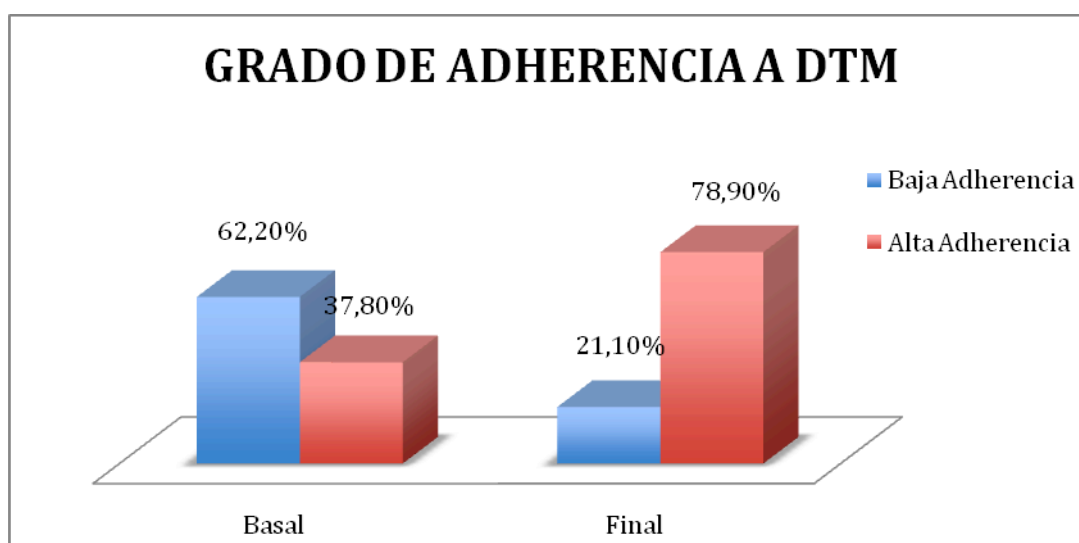


**Tabla 10. Grado de adherencia a los patrones dietéticos de ambos grupos**

|                 | Puntuación<br>Basal Media<br>(DE) | Puntuación<br>Anual Media<br>(DE) | Puntuación<br>Final Media<br>(DE) | Diferencia Media<br>(DE) | P *   |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------|
| Encuesta<br>DTM | 8,28 ± 1,4                        | 10,36 ± 1,9                       | 11,32 ± 1,5                       | 3,04 ± 1,9               | <0,01 |
| Encuesta<br>DGB | 4,83 ± 1,7                        | 7,24 ± 1,4                        | 7,91 ± 1,3                        | 3,08 ± 2                 | <0,01 |

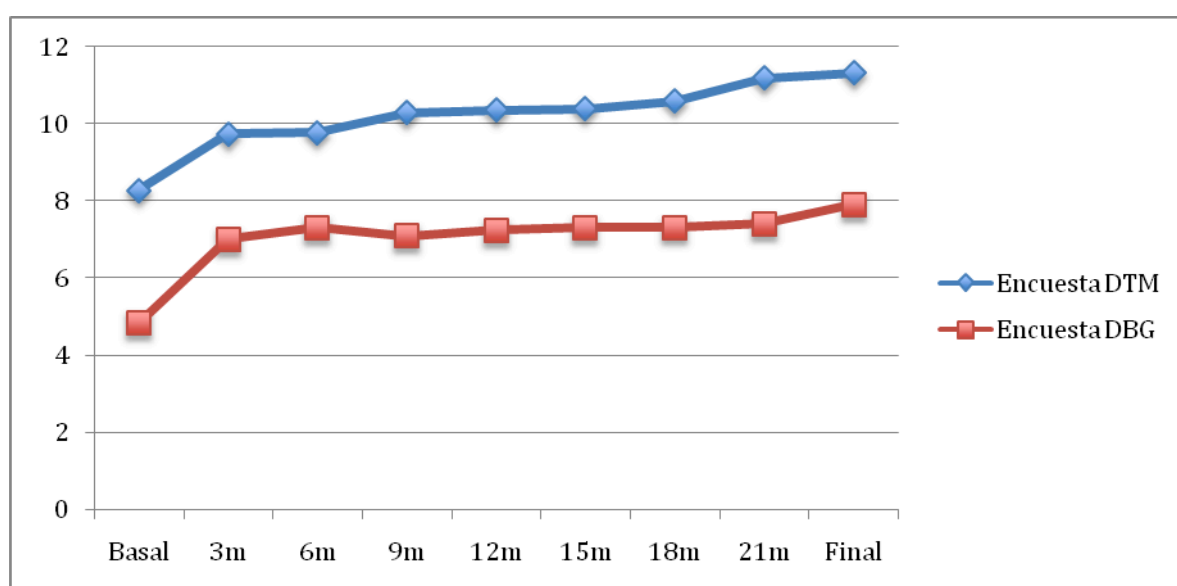
El grado de adherencia<sup>131</sup> a la dieta indicada en cada grupo de intervención aumentó de forma estadísticamente significativa. Se considera alta adherencia a dieta mediterránea una puntuación  $\geq 9$  y una baja adherencia a DTM cuando es  $\leq 8$ . De este modo, se observó que al inicio del estudio un 37,8% de los pacientes del grupo de intervención tenían una alta adherencia a la dieta mediterránea; cifra que pasó a un 78,9% al finalizar la intervención (figura 13).

**Figura 13. Adherencia a Dieta Mediterránea basal y anual**



El grado de adherencia a la dieta de cada grupo de intervención aumentó de forma importante a los 3 meses de intervención, pasando la puntuación media en el grupo de DTM de  $8,28 \pm 1,7$  (DE) a  $9,74 \pm 1,8$  (DE) y en el grupo de DBG de  $4,83 \pm 1,7$  (DE) a  $7,01 \pm 1,5$  (DE). Posteriormente, a lo largo de todo el periodo de seguimiento aumentó ligeramente en el grupo de DTM y se mantuvo en los pacientes del grupo de DBG (figura 14).

**Figura 14. Evolución del grado de adherencia a DTM y DBG en cada grupo de intervención**



### 6.1.1 INCIDENCIA DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES (IC, FA, ICTUS Y CI) POR GRUPO DE INTERVENCIÓN.

Al analizar el total de 180 pacientes, 90 por cada grupo de intervención, tras una media de seguimiento de  $27,6 \pm 5$  (DE) meses se produjeron un total de 16 eventos: 5 en el grupo de DTM (FA: 2; cardiopatía isquémica: 2; ictus:1) y 11 en el grupo de DBG (FA: 6; cardiopatía isquémica: 2; ictus: 3) (tabla 11). La tasa cruda para la aparición de eventos por 1000 paciente-meses de seguimiento fue de 1,97 (intervalo de confianza del 95%:0,6-4,6) para el grupo de DTM y de 4,51 (intervalo de confianza del 95%: 2,3-8,1) para los pacientes asignados a la DBG. La HR para los pacientes del grupo de DTM en comparación con los del grupo control de DBG. (cruda y ajustada por edad y sexo) fue de 0,44 (IC del 95 %: 0,15-1,26;  $p > 0,05$ ).

**Tabla 11. Incidencia de complicaciones cardiovasculares por grupos de intervención. Hazard Ratio (modelos crudo y ajustado por edad y sexo)**

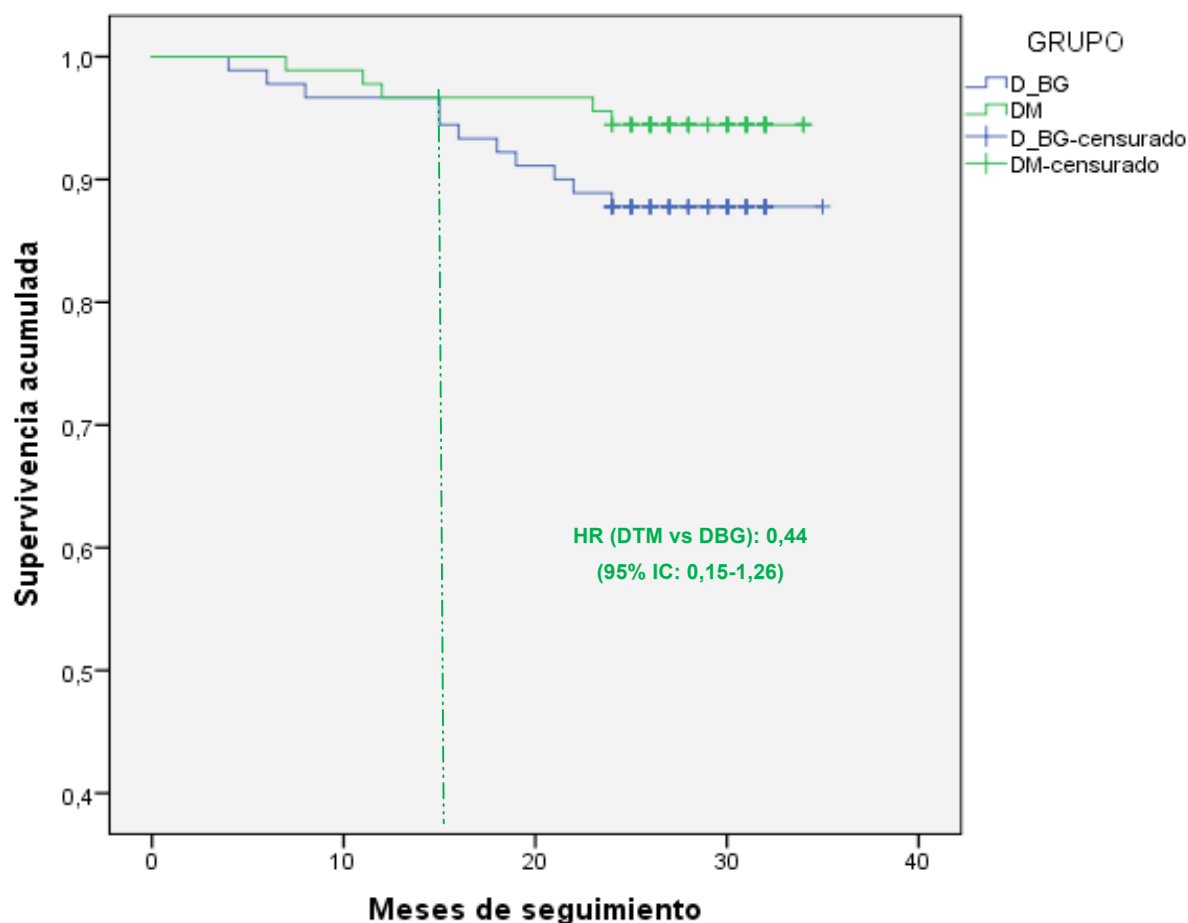
|  | DTM<br>(n=90)    | DBG<br>(90)    |
|--|------------------|----------------|
| <b>Casos (n)</b>                                       | 5                | 11             |
| <b>Persona-meses de seguimiento</b>                    | 2.534            | 2.439          |
| <b>Tasa cruda/1000 persona-meses (95% IC)</b>          | 1,97 (0,6-4,6)   | 4,51 (2,3-8,1) |
| <b>Hazard Ratio por grupo de intervención (95% IC)</b> |                  |                |
| - <b>Modelo crudo</b>                                  | 0,44 (0,15-1,26) | 1              |
| - <b>Modelo ajustado por edad y sexo</b>               | 0,44 (0,15-1,26) | 1              |

DTM: Dieta Mediterránea. DBG: Dieta Baja Grasa. IC: intervalo de confianza

El análisis de supervivencia y su representación gráfica (figura 15), puso de manifiesto el efecto protector de la DTM frente a la DBG, aunque sin alcanzar la significación estadística, siendo esta diferencia especialmente clara a partir de los 15 meses de seguimiento.

**Figura 15. Análisis de Supervivencia entre ambos grupos de intervención.**

### Curva de Kaplan Meier

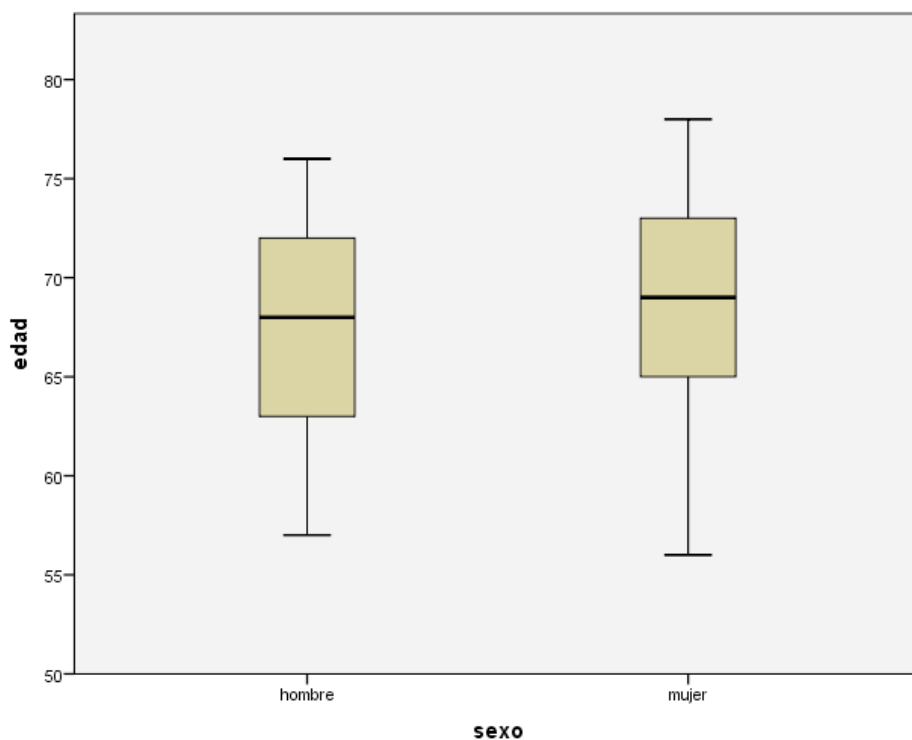


D\_BG: Dieta Baja en Grasas. DM: Dieta Mediterránea. IC: Intervalo de Confianza

## 6.2 VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIAS

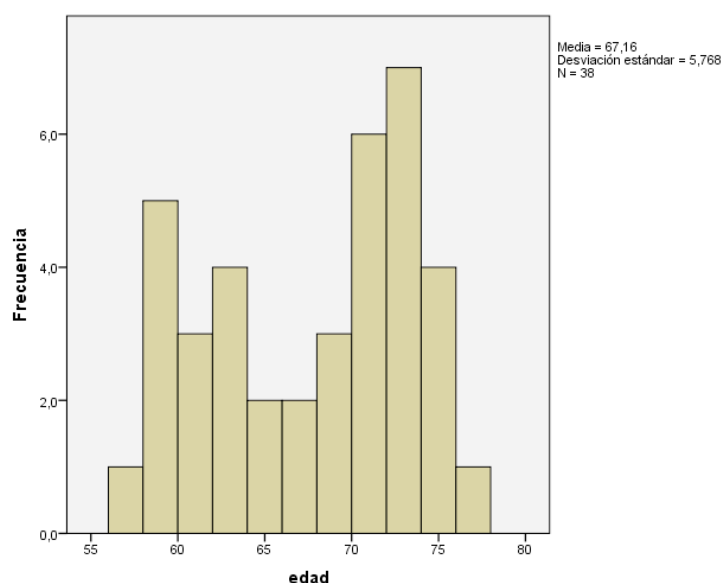
Para llevar a cabo el objetivo secundario del estudio se analizaron 96 pacientes, de los que un 39,6% fueron hombres y un 40,4% fueron mujeres. La edad media de estos pacientes fue de 68,16 años ( $DE \pm 5,5$  años). La media de edad en los hombres era de 67,16 años ( $DE \pm 5,76$  años) y para las mujeres de 68,81 años ( $DE \pm 5,38$  años). Contemplado el conjunto de datos total (sin discriminar por grupos de intervención) no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p \text{ value} = 0.399$ ) en la edad entre ambos sexos.

**Figura 16. Distribución por sexo y edad de los pacientes incluidos en el estudio para la variable resultado secundaria**



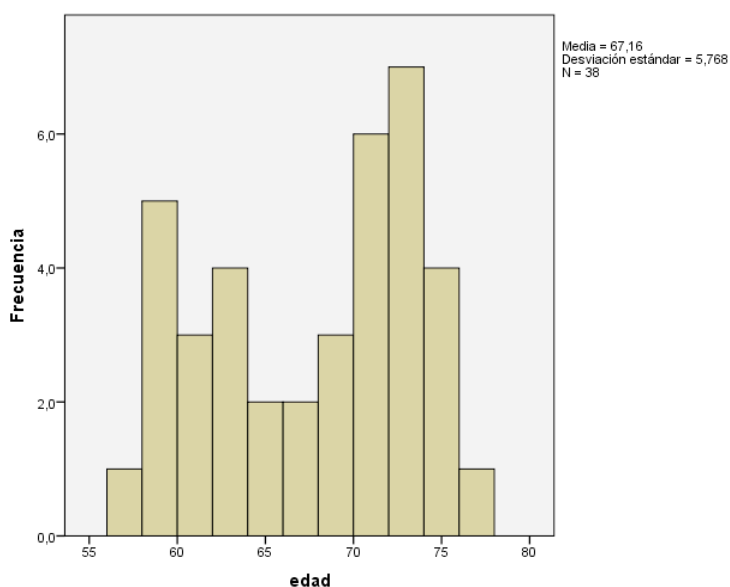
Los extremos de los segmentos indican los valores límite del rango. La línea central del diagrama de cajas representa la mediana.

**Figura 17. Distribución por edad para el sexo masculino en la fecha de inclusión para la variable resultado secundaria**



En el eje vertical se representa la frecuencia y en el eje horizontal la edad de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

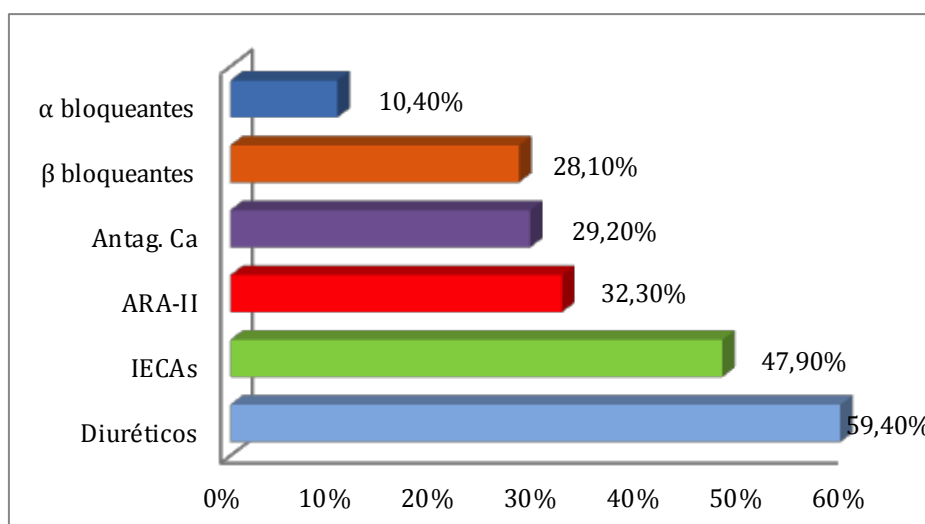
**Figura 18. Distribución por edad para el sexo femenino en la fecha de inclusión para la variable resultado secundaria**



En el eje vertical se representa la frecuencia y en el eje horizontal la edad de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

A los pacientes que se les realizó MAPA basal y anual, en la visita inicial tenían un peso medio de  $80 \pm 14,6$  Kg (DE), la media para el Índice de Masa Corporal (IMC) era de  $31 \pm 4,32$  Kg/m<sup>2</sup> y para el perímetro abdominal fue de  $103,2 \pm 11,2$  cm. El 64,5 % eran obesos, es decir tenían un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes al inicio del estudio trataban su hipertensión con diuréticos (59,4 %) e IECAs (47,9 %) (figura 19).

**Figura 19. Tratamiento farmacológico antihipertensivo en la visita inicial para la variable resultado secundaria**



En las tablas 12,13 y 14 se detallan las características basales, por cada grupo de intervención, al inicio del estudio de los pacientes a los que se le realizó MAPA basal y anual.

**Tabla 12. Características basales de los pacientes por grupo de intervención para el objetivo secundario del estudio**

| <b>Características</b>              | <b>Dieta Mediterránea<br/>(n=48)</b> | <b>Dieta Baja en Grasas (n=48)</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Edad (años) ± DE</b>             | 68,3 ± 4,7                           | 68 ± 6,3                           |
| <b>Hombre (%)</b>                   | 41,7                                 | 37,5                               |
| <b>Mujer (%)</b>                    | 58,3                                 | 62,5                               |
| <b>Peso (Kg) ± DE</b>               | 81,36± 13                            | 78,59± 14,2                        |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>) ± DE</b>  | 31,42± 3,7                           | 30,93 ± 4,4                        |
| <b>Perímetro cintura (cm) ± DE</b>  | 104,38± 9,6                          | 101,56± 12,3                       |
| <b>PASc (mmHg) ± DE</b>             | 149,49± 19,2                         | 149,81± 20,1                       |
| <b>PADc (mmHg) ± DE</b>             | 85± 10,6                             | 85,4± 11,7                         |
| <b>Presión PulsoPAC (mmHg) ± DE</b> | 64,4± 17,36                          | 62,41± 17,6                        |
| <b>FC (spm) ± DE</b>                | 73,94± 9,9                           | 71,84 ± 10,4                       |
| <b>Medicación antiHTA</b>           |                                      |                                    |
| <b>Diuréticos (%)</b>               | 56,3                                 | 62,5                               |
| <b>IECAs(%)</b>                     | 52,1                                 | 43,8                               |
| <b>ARA II (%)</b>                   | 37,5                                 | 27,1                               |
| <b>Antagonistas Calcio (%)</b>      | 39,6                                 | 18,8                               |
| <b>B-bloqueantes (%)</b>            | 29,2                                 | 27,1                               |
| <b>A-bloqueantes (%)</b>            | 14,6                                 | 6,3                                |
| <b>Adherencia a DM (ptos) ± DE</b>  | 8,5 ± 1,5                            |                                    |
| <b>Adherencia a DBG (ptos) ± DE</b> |                                      | 4,8 ± 1,7                          |

DE: Desviación Estándar. IMC: Índice de masa corporal. PASc: Presión Arterial Sistólica en consulta. PADc: Presión Arterial Diastólica en consulta. Spm: sistoles por minuto. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. DM: Dieta Mediterránea. Ptos: puntos encuesta.



**Tabla 13. Características MAPA basal por cada grupo de intervención**

| <b>Características</b>                           | <b>Dieta Mediterránea<br/>(n=48)</b> | <b>Dieta Baja en Grasas<br/>(n=48)</b> |
|--|--------------------------------------|--|
| <b>MAPA valida (%)</b>                           | 100%                                 | 97,9%                                  |
| <b>PASa Total (mmHg) ± DE</b>                    | 123,54 ± 11,6                        | 128,04 ± 14,1                          |
| <b>PADa Total (mmHg) ± DE</b>                    | 70,92 ± 8                            | 74,11 ± 9,9                            |
| <b>PAMa Total (mmHg) ± DE</b>                    | 89,65 ± 7,5                          | 93,26 ± 10,1                           |
| <b>Presión Pulso PAa Total<br/>(mmHg) ± DE</b>   | 52,6 ± 9,5                           | 53,93 ± 10,4                           |
| <b>FCa Total (spm) ± DE</b>                      | 70,63 ± 10,2                         | 71,47 ± 9,8                            |
| <b>PASa Periodo Actividad<br/>(mmHg) ± DE</b>    | 127,8 ± 11,6                         | 132,17 ± 13,9                          |
| <b>PADa Periodo Actividad<br/>(mmHg) ± DE</b>    | 73,52 ± 8,3                          | 77 ± 10,2                              |
| <b>PAMa Periodo Actividad<br/>(mmHg) ± DE</b>    | 92,71 ± 54,3                         | 96,17 ± 10                             |
| <b>Presión Pulso PAaP.Activ.<br/>(mmHg) ± DE</b> | 54,33 ± 9,8                          | 55,17 ± 10,5                           |
| <b>FCa Periodo Actividad</b>                     | 73,29 ± 10,8                         | 74,13 ± 10,5                           |
| <b>Efecto Bata Blanca PAS<br/>(mmHg) ± DE</b>    | 21,56 ± 15,4                         | 16,4 ± 18,8                            |
| <b>Efecto Bata Blanca PAD<br/>(mmHg) ± DE</b>    | 8,66 ± 8,4                           | 8,42 ± 10,9                            |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria.

**Tabla 14. Características MAPA basal durante el Sueño Diurno y Nocturno por cada grupo de intervención**

| Características                         | Dieta Mediterránea<br>(n=8)  | Dieta Baja en Grasas<br>(n=17) |
|---|------------------------------|--------------------------------|
| <b>Siesta valorable (%)</b>             | 3,8                          | 35,4                           |
| <b>PASa Sueño Diurno (mmHg) ± DE</b>    | 117,5 ± 18,9                 | 114,41 ± 19,6                  |
| <b>PADa Sueño Diurno (mmHg) ± DE</b>    | 67,88 ± 10,6                 | 65,29 ± 12,8                   |
| <b>PAMa sueño Diurno (mmHg) ± DE</b>    | 84,63 ± 13,9                 | 82 ± 13,1                      |
| <b>Presión Pulso PAa SD (mmHg) ± DE</b> | 49,62 ± 10                   | 49,11 ± 11,8                   |
| <b>FCa Sueño Diurno (spm) ± DE</b>      | 67,13 ± 10,5                 | 69,76 ± 10,2                   |
| Características                         | Dieta Mediterránea<br>(n=48) | Dieta Baja en Grasas<br>(n=48) |
| <b>PASa Sueño Nocturno (mmHg) ± DE</b>  | 112,67 ± 14,2                | 116,77 ± 17,2                  |
| <b>PADa Sueño Nocturno (mmHg) ± DE</b>  | 64,17 ± 8,2                  | 66,09 ± 10,3                   |
| <b>PAMa Sueño Nocturno (mmHg) ± DE</b>  | 82,02 ± 9,1                  | 84,91 ± 11,9                   |
| <b>Presión Pulso PAa SN (mmHg) ± DE</b> | 48,5 ± 10,3                  | 50,68 ± 11,3                   |
| <b>FCa Sueño Nocturno (spm) ± DE</b>    | 63,6 ± 8,7                   | 64,96 ± 8,5                    |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SD: Sueño Diurno. SN: Sueño Nocturno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria.

### **6.2.1 Cambios en las medidas antropométricas, presión arterial, presión del pulso y frecuencia cardíaca tomadas en consulta**

*Análisis Intra-Grupos.* En aquellos pacientes a los que se les recomendó una DBG, al año de la intervención, se observó una tendencia a la disminución de las cifras presión arterial de consulta y frecuencia cardíaca; siendo tan sólo estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) el descenso de la PADc. En el grupo de dieta mediterránea, al año de intervención, hubo una reducción estadísticamente significativa en los valores de PASc, PADc, presión del pulso y frecuencia cardíaca. En lo que respecta a las medidas antropométricas no se produjeron cambios estadísticamente significativos.

*Análisis Inter-Grupos.* En ambos grupos (DBG y DTM) se observó, al año de intervención, un descenso de la PAS y PAD de consulta, siendo la reducción significativamente mayor en el grupo de DTM que en el de DBG para la PASc (12,06 vs 6,78 mmHg;  $p < 0,05$ ) y no para la PADc (6,6 vs 5,8 mmHg). También encontramos una disminución en la presión del pulso en ambos grupos, que fue significativamente mayor para los pacientes que siguieron una DTM (5,3 vs 0,96 mmHg;  $p < 0,05$ ). Lo mismo ocurrió con la frecuencia cardíaca (4,5 vs 1,3 spm;  $p < 0,05$ ). En cuanto a los parámetros antropométricos (peso, IMC y perímetro abdominal), cabe resaltar que en el grupo de DBG hubo un descenso de todos ellos, pero sin alcanzar la significación estadística frente a lo ocurrido en el grupo de DTM.

En la tablas 15 y 16 se describen las medias basales y anuales, desviaciones estándar y significación estadística de las variables antropométricas, presión arterial y frecuencia cardíaca obtenidas en consulta, utilizando la prueba t de muestras relacionadas para cada grupo de intervención.

**Tabla 15. Cambios en los datos antropométricos y presiones arteriales obtenidos en consulta (basal y anual) en el Grupo Dieta Baja en Grasas**

| VARIABLES                      |            | Media  | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|--------------------------------|------------|--------|---------------------|-------------------------------|
| <b>Peso (Kg)</b>               | BASAL      | 78,59  | ± 14,2              | 0,36                          |
|                                | ANUAL      | 77,97  | ± 13,3              |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 0,62 | ± 5,4               |                               |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>  | BASAL      | 30,93  | ± 4,4               | 0,58                          |
|                                | ANUAL      | 30,82  | ± 4,1               |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 0,11 | ± 1,6               |                               |
| <b>Perímetro cintura (cm)</b>  | BASAL      | 101,56 | ± 12,3              | 0,158                         |
|                                | ANUAL      | 100,67 | ± 12,5              |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 0,89 | ± 4,6               |                               |
| <b>PASc (mmHg)</b>             | BASAL      | 149,81 | ± 20,1              | 0,12                          |
|                                | ANUAL      | 143,03 | ± 18,4              |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 6,78 | ± 21,7              |                               |
| <b>PADc (mmHg)</b>             | BASAL      | 85,4   | ± 11,7              | < 0,001*                      |
|                                | ANUAL      | 79,57  | ± 9,5               |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 5,82 | ± 10,3              |                               |
| <b>Presión PulsoPAC (mmHg)</b> | BASAL      | 64,41  | ± 17,6              | 0,645                         |
|                                | ANUAL      | 63,45  | ± 14,4              |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 9,56 | ± 17                |                               |
| <b>FC (spm)</b>                | BASAL      | 71,84  | ± 10,4              | 0,293                         |
|                                | ANUAL      | 70,52  | ± 11,1              |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 1,32 | ± 9,8               |                               |

\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

IMC: Índice de masa corporal. PASc: Presión Arterial Sistólica en consulta. PADc: Presión Arterial Diastólica en consulta. Spm: sístoles por minuto.

**Tabla 16. Cambios en los datos antropométricos y presiones arteriales obtenidos en consulta (basal y anual) en el Grupo Dieta Mediterránea.**

| VARIABLES                      |            | Media   | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|--------------------------------|------------|---------|---------------------|-------------------------------|
| <b>Peso (Kg)</b>               | BASAL      | 81,36   | ± 13                | 0,38                          |
|                                | ANUAL      | 81,93   | ± 13,1              |                               |
|                                | DIFERENCIA | + 0,56  | ± 5,15              |                               |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>  | BASAL      | 31,42   | ± 3,7               | 0,44                          |
|                                | ANUAL      | 31,57   | ± 3,7               |                               |
|                                | DIFERENCIA | + 0,15  | ± 1,5               |                               |
| <b>Perímetro cintura (cm)</b>  | BASAL      | 104,38  | ± 9,6               | 0,53                          |
|                                | ANUAL      | 103,9   | ± 9,8               |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 0,46  | ± 5,6               |                               |
| <b>PASc (mmHg)</b>             | BASAL      | 149,49  | ± 19,2              | < 0,001*                      |
|                                | ANUAL      | 137,42  | ± 15,4              |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 12,06 | ± 17,6              |                               |
| <b>PADc (mmHg)</b>             | BASAL      | 85      | ± 10,6              | < 0,001*                      |
|                                | ANUAL      | 78,36   | ± 9,3               |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 6,6   | ± 8,4               |                               |
| <b>Presión PulsoPAc (mmHg)</b> | BASAL      | 64,4    | ± 17,36             | 0,002*                        |
|                                | ANUAL      | 59,13   | ± 14                |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 5,28  | ± 14,6              |                               |
| <b>FC (spm)</b>                | BASAL      | 73,94   | ± 9,9               | < 0,001*                      |
|                                | ANUAL      | 69,47   | ± 9,8               |                               |
|                                | DIFERENCIA | - 4,47  | ± 9,1               |                               |

\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

IMC: Índice de masa corporal. PASc: Presión Arterial Sistólica en consulta. PADc: Presión Arterial Diastólica en consulta. Spm: sístoles por minuto.

En la Tabla 17 se detallan las medias basales, anuales y los cambios, desviaciones estándar y significación estadística de las variables antropométricas, presión arterial, presión del pulso y frecuencia cardíaca de consulta, utilizando la prueba t para muestras independientes en ambos grupos de intervención.

**Tabla 17. Cambios en los datos antropométricos y presiones arteriales obtenidos en consulta (basal y anual) por grupo de intervención.**

| Variables              |        | Dieta Mediterránea<br>(n=48) | Dieta Baja en Grasas<br>(n=48) | P value        |
|------------------------|--------|------------------------------|--------------------------------|----------------|
| Peso                   | Basal  | 81,36 ± 13                   | 78,59 ± 14,2                   | 0,174          |
|                        | Anual  | 81,93 ± 13,1                 | 77,97 ± 13,3                   | <b>0,045*</b>  |
|                        | Cambio | +0,56 ± 5,15                 | -0,62 ± 5,4                    | 0,135          |
| IMC                    | Basal  | 31,42 ± 3,7                  | 30,93 ± 4,4                    | 0,419          |
|                        | Anual  | 31,57 ± 3,7                  | 30,82 ± 4,1                    | 0,199          |
|                        | Cambio | +0,15 ± 1,5                  | -0,11 ± 1,6                    | 0,262          |
| Perímetro Abdominal    | Basal  | 104,38 ± 9,6                 | 101,56 ± 12,3                  | 0,088          |
|                        | Anual  | 103,9 ± 9,8                  | 100,67 ± 12,5                  | 0,055          |
|                        | Cambio | - 0,46 ± 5,6                 | -0,89 ± 4,6                    | 0,574          |
| PAS consulta           | Basal  | 149,49 ± 19,2                | 149,81 ± 20,1                  | 0,913          |
|                        | Anual  | 137,42 ± 15,4                | 143,03 ± 18,4                  | <b>0,027*</b>  |
|                        | Cambio | -12,06 ± 17,6                | -6,78 ± 21,7                   | <b>0,0001*</b> |
| PAD consulta           | Basal  | 85 ± 10,6                    | 85,4 ± 11,7                    | 0,81           |
|                        | Anual  | 78,36 ± 9,3                  | 79,57 ± 9,5                    | 0,389          |
|                        | Cambio | -6,6 ± 8,4                   | -5,82 ± 10,3                   | 0,578          |
| Presión pulso consulta | Basal  | 64,4 ± 17,36                 | 64,41 ± 17,6                   | 0,996          |
|                        | Anual  | 59,13 ± 14                   | 63,45 ± 14,4                   | <b>0,042*</b>  |
|                        | Cambio | - 5,28 ± 14,6                | - 0,96 ± 17                    | <b>0,044*</b>  |
| FC consulta            | Basal  | 73,94 ± 9,9                  | 71,84 ± 10,4                   | 0,167          |
|                        | Anual  | 69,47 ± 9,8                  | 70,52 ± 11,1                   | 0,502          |
|                        | Cambio | -4,47 ± 9,1                  | -1,32 ± 9,8                    | <b>0,026*</b>  |

\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05). IMC: Índice de Masa Corporal.

## **6.2.2 Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidas mediante MAPA**

*Análisis Intra-Grupos.* Al año de la intervención no se produjeron cambios estadísticamente significativos, en la mayor parte de las variables de presión arterial ambulatoria, salvo un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) en el grupo de DBG de los valores medios de presión arterial diastólica total y del periodo de actividad, así como de la presión arterial sistólica y de la presión arterial media durante el periodo de actividad en el grupo de DTM. En todas las variables de presión arterial ambulatoria hubo una tendencia a la disminución en ambos grupos de intervención. No se detectaron cambios estadísticamente significativos en la presión del pulso ambulatoria, aunque se observó una tendencia al descenso de la misma en ambos grupos (DTM y DBG). Tampoco hubo cambios significativos en los valores de frecuencia cardiaca en ninguno de los dos grupos. En cuanto al efecto de bata blanca, en el grupo de DBG se comprobó un descenso estadísticamente significativo para la PAD, siendo para la PAS en el grupo de DTM.

*Análisis Inter-Grupos.* Tampoco hubo cambios estadísticamente significativos al año de intervención, excepto una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) del EBB para la PAS del grupo de DTM en comparación con el grupo de DBG.

En las tablas 18 y 19 se describen las medias basales y anuales, desviaciones estándar y la significación estadística de los cambios de las variables de presión arterial, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca, utilizando la prueba t para muestras relacionadas, para cada grupo de intervención.

**Tabla 18. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidos mediante MAPA (basal y anual) en el grupo de DBG.**

| VARIABLES                             |            | Media  | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|---------------------------------------|------------|--------|---------------------|-------------------------------|
| <b>PASa Total (mmHg)</b>              | BASAL      | 128,04 | ± 14,1              | 0,147                         |
|                                       | ANUAL      | 125,72 | ± 15,3              |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 2,32 | ± 10,7              |                               |
| <b>PADa Total (mmHg)</b>              | BASAL      | 74,11  | ± 9,9               | <b>0,011*</b>                 |
|                                       | ANUAL      | 71,98  | ± 9,2               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 2,12 | ± 5,4               |                               |
| <b>PAMa Total (mmHg)</b>              | BASAL      | 93,26  | ± 10,1              | 0,114                         |
|                                       | ANUAL      | 91,6   | ± 9,6               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 1,66 | ± 7                 |                               |
| <b>Presión Pulso PAa Total (mmHg)</b> | BASAL      | 53,93  | ± 10,4              | 0,831                         |
|                                       | ANUAL      | 53,74  | ± 11,8              |                               |
|                                       | DIFERENCIA | 0,19   | ± 6,1               |                               |
| <b>FCa Total (spm)</b>                | BASAL      | 71,47  | ± 9,8               | 0,714                         |
|                                       | ANUAL      | 71,13  | ± 9,8               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 0,34 | ± 6,3               |                               |
| <b>PASa Periodo Actividad (mmHg)</b>  | BASAL      | 132,17 | ± 13,9              | 0,075                         |
|                                       | ANUAL      | 129,21 | ± 15,5              |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 2,95 | ± 11,1              |                               |
| <b>PADa Periodo Actividad (mmHg)</b>  | BASAL      | 77     | ± 10,2              | <b>0,012*</b>                 |
|                                       | ANUAL      | 74,79  | ± 9,8               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 2,2  | ± 5,8               |                               |



|   |            |        |        |        |
|---|------------|--------|--------|--------|
| <b>PAMa Periodo Actividad (mmHg)</b>    | BASAL      | 96,17  | ± 10,1 | 0,092  |
|   | ANUAL      | 94,32  | ± 9,8  |        |
|   | DIFERENCIA | - 1,85 | ± 7,3  |        |
| <b>Presión Pulso PAaP.Activ. (mmHg)</b> | BASAL      | 55,17  | ± 10,5 | 0,433  |
|   | ANUAL      | 54,42  | ± 12,2 |        |
|   | DIFERENCIA | - 0,75 | ± 6,4  |        |
| <b>FCa Periodo Actividad</b>            | BASAL      | 74,13  | ± 10,5 | 0,438  |
|   | ANUAL      | 73,34  | ± 10,4 |        |
|   | DIFERENCIA | - 0,7  | ± 6,9  |        |
| <b>Efecto Bata Blanca PAS (mmHg)</b>    | BASAL      | 16,77  | ± 18,7 | 0,284  |
|   | ANUAL      | 13,84  | ± 12,5 |        |
|   | DIFERENCIA | - 2,93 | ± 18,1 |        |
| <b>Efecto Bata Blanca PAD (mmHg)</b>    | BASAL      | 8,75   | ± 10,8 | 0,008* |
|   | ANUAL      | 5,35   | ± 7,3  |        |
|   | DIFERENCIA | - 3,4  | ± 8,2  |        |

\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. P. Activ: Periodo de actividad. PAa: Presión Arterial ambulatoria. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

**Tabla 19. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidos mediante MAPA (basal y anual) en el grupo de DTM**

| VARIABLES                             |            | Media  | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|---------------------------------------|------------|--------|---------------------|-------------------------------|
| <b>PASa Total (mmHg)</b>              | BASAL      | 123,54 | ± 11,6              | 0,138                         |
|                                       | ANUAL      | 121,67 | ± 11,3              |                               |
|                                       | DIFERENCIA | -1,87  | ± 8,6               |                               |
| <b>PADa Total (mmHg)</b>              | BASAL      | 70,92  | ± 8                 | 0,076                         |
|                                       | ANUAL      | 69,71  | ± 7,6               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 1,2  | ± 4,6               |                               |
| <b>PAMa Total (mmHg)</b>              | BASAL      | 89,65  | ± 7,5               | 0,064                         |
|                                       | ANUAL      | 88,23  | ± 7,6               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 1,41 | ± 5,1               |                               |
| <b>Presión Pulso PAa Total (mmHg)</b> | BASAL      | 52,62  | ± 9,5               | 0,372                         |
|                                       | ANUAL      | 51,95  | ± 8,5               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 0,66 | ± 5,12              |                               |
| <b>FCa Total (spm)</b>                | BASAL      | 70,63  | ± 10,1              | 0,851                         |
|                                       | ANUAL      | 70,46  | ± 9,3               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 0,16 | ± 6,1               |                               |
| <b>PASa Periodo Actividad (mmHg)</b>  | BASAL      | 127,85 | ± 11,6              | <b>0,042*</b>                 |
|                                       | ANUAL      | 125,08 | ± 11,9              |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 2,77 | ± 9,1               |                               |
| <b>PADa Periodo Actividad (mmHg)</b>  | BASAL      | 73,52  | ± 8,3               | 0,055                         |
|                                       | ANUAL      | 72,1   | ± 7,7               |                               |
|                                       | DIFERENCIA | - 1,41 | ± 5,4               |                               |

|   |            |        |        |               |
|---|------------|--------|--------|---------------|
| <b>PAMa Periodo Actividad (mmHg)</b>    | BASAL      | 92,71  | ± 7,4  | <b>0,019*</b> |
|   | ANUAL      | 90,81  | ± 8    |               |
|   | DIFERENCIA | - 1,89 | ± 5,4  |               |
| <b>Presión Pulso PAaP.Activ. (mmHg)</b> | BASAL      | 54,33  | ± 9,8  | 0,113         |
|   | ANUAL      | 52,97  | ± 9    |               |
|   | DIFERENCIA | - 1,35 | ± 5,8  |               |
| <b>FCa Periodo Actividad</b>            | BASAL      | 73,29  | ± 10,8 | 0,401         |
|   | ANUAL      | 72,48  | ± 9,8  |               |
|   | DIFERENCIA | - 0,81 | ± 6,6  |               |
| <b>Efecto Bata Blanca PAS (mmHg)</b>    | BASAL      | 20,91  | ± 14,9 | <b>0,018*</b> |
|   | ANUAL      | 14,85  | ± 16,3 |               |
|   | DIFERENCIA | - 6,06 | ± 17   |               |
| <b>Efecto Bata Blanca PAD (mmHg)</b>    | BASAL      | 8,59   | ± 8,5  | 0,061         |
|   | ANUAL      | 6,14   | ± 8    |               |
|   | DIFERENCIA | - 2,44 | ± 8,7  |               |

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. P. Activ: Periodo de actividad. PAa: Presión Arterial ambulatoria. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

En la Tabla 20 se detallan las medias basales, anuales y los cambios, con sus correspondientes desviaciones estándar, así como la significación estadística de las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardíaca y efecto de bata blanca, utilizando la prueba t para muestras independientes, en ambos grupos de intervención.

**Tabla 20. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidos mediante MAPA (basal y anual) por grupo de intervención.**

|  | Dieta Mediterránea<br>(n=48) | Dieta Baja en Grasas<br>(n=48) | P Value |
|--|------------------------------|--------------------------------|---------|
| <b>PASa Total (mmHg) ± DE</b>                  |                              |                                |         |
| Basal  | 123,54 ± 11,6                | 128,04 ± 14,1                  | 0,091   |
| Anual  | 121,66 ± 11,3                | 125,72 ± 15,3                  | 0,136   |
| Cambio   | -1,87 ± 8,6                  | - 2,32 ± 10,7                  | 0,820   |
| <b>PADa Total (mmHg) ± DE</b>                  |                              |                                |         |
| Basal  | 70,92 ± 8                    | 74,11 ± 9,9                    | 0,085   |
| Anual  | 69,7 ± 7,6                   | 71,98 ± 9,2                    | 0,188   |
| Cambio   | -1,2 ± 4,6                   | - 2,12 ± 5,4                   | 0,371   |
| <b>PAMa Total (mmHg) ± DE</b>                  |                              |                                |         |
| Basal  | 89,65 ± 7,5                  | 93,26 ± 10,1                   | 0,84    |
| Anual  | 88,22 ± 7,6                  | 91,6 ± 9,6                     | 0,05    |
| Cambio   | -1,41 ± 5,1                  | - 1,66 ± 7                     | 0,84    |
| <b>Presión Pulso PAa Total<br/>(mmHg) ± DE</b> |                              |                                |         |
| Basal  | 52,62 ± 9,5                  | 53,93 ± 10,4                   | 0,52    |
| Anual  | 51,95 ± 8,5                  | 53,74 ± 11,8                   | 0,396   |
| Cambio   | -0,66 ± 5,12                 | 0,19 ± 6,1                     | 0,461   |
| <b>FCa Total (spm) ± DE</b>                    |                              |                                |         |
| Basal  | 70,63 ± 10,1                 | 71,47 ± 9,8                    | 0,68    |
| Anual  | 70,45 ± 9,3                  | 71,13 ± 9,8                    | 0,728   |
| Cambio   | -0,16 ± 6,1                  | - 0,34 ± 6,3                   | 0,887   |
| <b>PASa Periodo Actividad<br/>(mmHg) ± DE</b>  |                              |                                |         |
| Basal  | 127,85 ± 11,6                | 132,17 ± 13,9                  | 0,101   |
| Basal  | 125,08 ± 11,9                | 129,21 ± 15,5                  | 0,146   |
| Anual  | -2,77 ± 9,1                  | - 2,95 ± 11,1                  | 0,93    |
| Cambio   |                              |                                |         |

|                                |              |               |               |
|--------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| <b>PADa Periodo Actividad</b>  |              |               |               |
| <b>(mmHg) ± DE</b>             | 73,52 ± 8,3  | 77 ± 10,2     | 0,669         |
| <b>Basal</b>                   | 72,1 ± 7,7   | 74,79 ± 9,8   | 0.138         |
| <b>Anual</b>                   | -1,41 ± 5,4  | - 2,2 ± 5,8   | 0.491         |
| <b>Cambio</b>                  |              |               |               |
| <b>PAMa Periodo Actividad</b>  |              |               |               |
| <b>(mmHg) ± DE</b>             |              |               |               |
| <b>Basal</b>                   | 92,71 ± 7,4  | 96,17 ± 10,1  | 0,058         |
| <b>Anual</b>                   | 90,81 ± 8    | 94,32 ± 9,8   | 0.057         |
| <b>Cambio</b>                  | -1,89 ± 5,4  | - 1,85 ± 7,3  | 0,975         |
| <b>Presión Pulso</b>           |              |               |               |
| <b>PAaP.Activ. (mmHg) ± DE</b> |              |               |               |
| <b>Basal</b>                   | 54,33 ± 9,8  | 55,17 ± 10,5  | 0,686         |
| <b>Anual</b>                   | 52,97 ± 9    | 54,42 ± 12,2  | 0,509         |
| <b>Cambio</b>                  | -1,35 ± 5,8  | - 0,75 ± 6,4  | 0.631         |
| <b>FCa Periodo Actividad</b>   |              |               |               |
| <b>Basal</b>                   | 73,29 ± 10,8 | 74,13 ± 10,5  | 0,700         |
| <b>Anual</b>                   | 72,47 ± 9,8  | 73,34 ± 10,4  | 0,674         |
| <b>Cambio</b>                  | -0,81 ± 6,6  | - 0,7 ± 6,9   | 0,276         |
| <b>Efecto Bata Blanca PAS</b>  |              |               |               |
| <b>(mmHg) ± DE</b>             |              |               |               |
| <b>Basal</b>                   | 20,91 ± 14,9 | 16,77 ± 18,7  | 0,233         |
| <b>Anual</b>                   | 14,85 ± 16,3 | 13,84 ± 12,5  | 0,734         |
| <b>Cambio</b>                  | -6,06 ± 17   | - 2,93 ± 18,1 | <b>0,013*</b> |
| <b>Efecto Bata Blanca PAD</b>  |              |               |               |
| <b>(mmHg) ± DE</b>             | 8,59 ± 8,5   | 8,75 ± 10,8   | 0.935         |
| <b>Basal</b>                   | 6,14 ± 8     | 5,35 ± 7,3    | 0.614         |
| <b>Anual</b>                   | -2,44 ± 8,7  | - 3,4 ± 8,2   | 0,579         |
| <b>Cambio</b>                  |              |               |               |

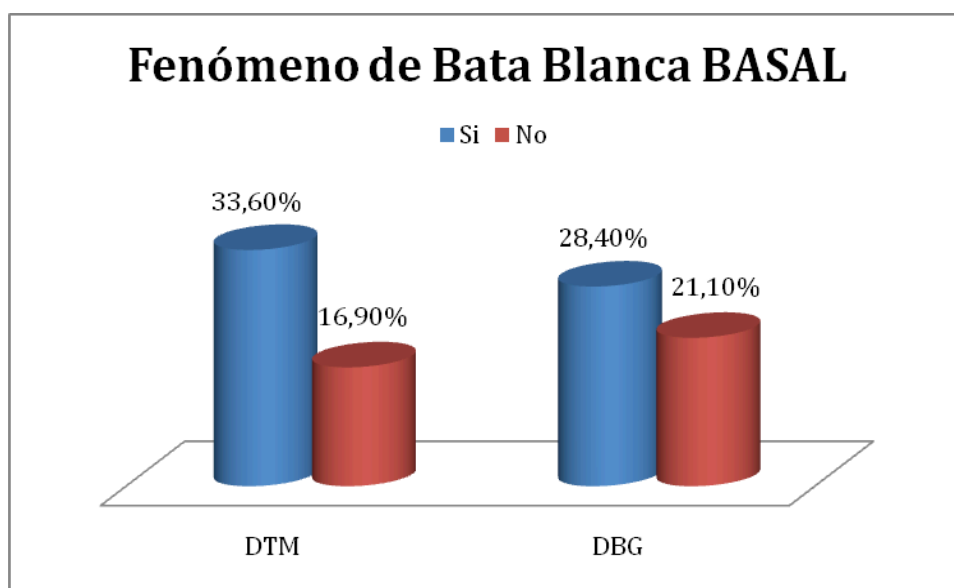
\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. P. Activ: Periodo de actividad. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

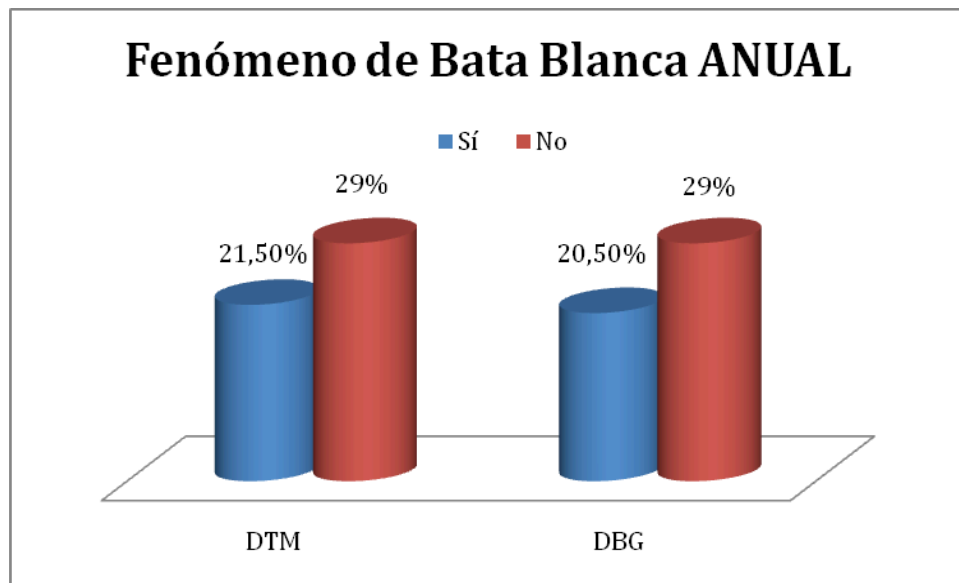
### 6.2.3 Cambios en el Fenómeno de Bata Blanca

Presentaron fenómeno de bata blanca el 62% de los sujetos al inicio del estudio (33,6 % en el grupo de DTM y 28,4 % en el de DBG), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figura 20). Al año de intervención, el fenómeno de bata blanca disminuyó al 42%, siendo del 21,5 % en el grupo de DTM y del 20,5 % en el de DBG, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas (figura 21).

**Figura 20. Fenómeno de Bata Blanca basal por grupo de intervención**



**Figura 21. Fenómeno de Bata Blanca anual por grupo de intervención**



## 6.2.4 Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca durante el sueño diurno y nocturno obtenidas mediante MAPA

En las tablas 21 y 22 se describen los cambios de las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca durante el sueño diurno (SD) en ambos grupos de intervención. Sólo hubo 8 pacientes (16,6 %) del grupo de DTM que durmieron una siesta valorable (> 30 min), tanto en la MAPA basal como anual, y 16 (33,3 %) del grupo de DBG.

**Tabla 21. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño diurno en el grupo de DTM**

| VARIABLES                          |            | Media | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|------------------------------------|------------|-------|---------------------|-------------------------------|
| <b>PASa Sueño Diurno (mmHg)</b>    | BASAL      | 124   | ± 11,5              | 0,34                          |
|                                    | ANUAL      | 117,8 | ± 8,7               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | -6,2  | ± 12,8              |                               |
| <b>PADa Sueño Diurno (mmHg)</b>    | BASAL      | 71,6  | ± 9,6               | 0,39                          |
|                                    | ANUAL      | 68,6  | ± 11,4              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | -3    | ± 6,9               |                               |
| <b>PAMa sueño Diurno (mmHg)</b>    | BASAL      | 90    | ± 11,5              | 0,451                         |
|                                    | ANUAL      | 85,8  | ± 9,8               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | -4,2  | ± 11,2              |                               |
| <b>Presión Pulso PAa SD (mmHg)</b> | BASAL      | 52,4  | ± 3,9               | 0,5                           |
|                                    | ANUAL      | 49,2  | ± 6,4               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 3,2 | ± 9,65              |                               |
| <b>FCa Sueño Diurno (spm)</b>      | BASAL      | 65,6  | ± 9,3               | 0,255                         |
|                                    | ANUAL      | 63,4  | ± 10,2              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | -2,2  | ± 3,7               |                               |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SD: Sueño Diurno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria



**Tabla 22. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño diurno en el grupo de DBG**

| VARIABLES                          |            | Media  | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|------------------------------------|------------|--------|---------------------|-------------------------------|
| <b>PASa Sueño Diurno (mmHg)</b>    | BASAL      | 117,55 | ± 14,3              | 0,375                         |
|                                    | ANUAL      | 112,55 | ± 13,5              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 5    | ± 17,8              |                               |
| <b>PADa Sueño Diurno (mmHg)</b>    | BASAL      | 65,55  | ± 9,7               | 0,622                         |
|                                    | ANUAL      | 63,64  | ± 4,9               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 1,9  | ± 12,4              |                               |
| <b>PAMa sueño Diurno (mmHg)</b>    | BASAL      | 84,09  | ± 10,8              | 0,502                         |
|                                    | ANUAL      | 81,45  | ± 8,6               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 2,63 | ± 12,5              |                               |
| <b>Presión Pulso PAa SD (mmHg)</b> | BASAL      | 52     | ± 9,7               | 0,461                         |
|                                    | ANUAL      | 48,9   | ± 11,4              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 3,09 | ± 13,3              |                               |
| <b>FCa Sueño Diurno (spm)</b>      | BASAL      | 71,91  | ± 11,3              | 0,412                         |
|                                    | ANUAL      | 74,64  | ± 12,8              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | 2,72   | ± 10,5              |                               |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SD: Sueño Diurno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

En las tablas 23 y 24 se describen los cambios de las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca (basal y anual) durante el Sueño Nocturno (SN) en ambos grupos de intervención.

**Tabla 23. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño nocturno en el grupo de DTM**

| VARIABLES                          |            | Media  | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|------------------------------------|------------|--------|---------------------|-------------------------------|
| <b>PASa Sueño Nocturno (mmHg)</b>  | BASAL      | 112,67 | ± 14,2              | 0,878                         |
|                                    | ANUAL      | 112,9  | ± 12,6              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | 0,23   | ± 10,3              |                               |
| <b>PADa Sueño Nocturno (mmHg)</b>  | BASAL      | 64,17  | ± 8,2               | 0,504                         |
|                                    | ANUAL      | 63,58  | ± 8,2               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 0,58 | ± 5,9               |                               |
| <b>PAMa sueño Nocturno (mmHg)</b>  | BASAL      | 82,02  | ± 9,1               | 0,595                         |
|                                    | ANUAL      | 81,48  | ± 8,5               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 0,54 | ± 7                 |                               |
| <b>Presión Pulso PAa SN (mmHg)</b> | BASAL      | 48,5   | ± 10,3              | 0,334                         |
|                                    | ANUAL      | 49,31  | ± 8,9               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | 0,81   | ± 5,7               |                               |
| <b>FCa Sueño Nocturno (spm)</b>    | BASAL      | 63,6   | ± 8,7               | 0,252                         |
|                                    | ANUAL      | 64,58  | ± 8,6               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | 0,98   | ± 5,8               |                               |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SN: Sueño Nocturno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

**Tabla 24. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño nocturno en el grupo de DBG**

| VARIABLES                          |            | Media  | Desviación estándar | Significación estadística (p) |
|------------------------------------|------------|--------|---------------------|-------------------------------|
| <b>PASa Sueño Nocturno (mmHg)</b>  | BASAL      | 116,28 | ± 17,1              | 0,796                         |
|                                    | ANUAL      | 115,8  | ± 17,5              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 0,48 | ± 12,5              |                               |
| <b>PADa Sueño Nocturno (mmHg)</b>  | BASAL      | 66,02  | ± 10,4              | 0,231                         |
|                                    | ANUAL      | 64,65  | ± 9,3               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 1,37 | ± 7,6               |                               |
| <b>PAMa sueño Nocturno (mmHg)</b>  | BASAL      | 84,7   | ± 12                | 0,569                         |
|                                    | ANUAL      | 83,96  | ± 10,8              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | - 0,74 | ± 8,7               |                               |
| <b>Presión Pulso PAa SN (mmHg)</b> | BASAL      | 50,26  | ± 11,1              | 0,35                          |
|                                    | ANUAL      | 51,15  | ± 12,6              |                               |
|                                    | DIFERENCIA | 0,89   | ± 6,4               |                               |
| <b>FCa Sueño Nocturno (spm)</b>    | BASAL      | 64,63  | ± 8,3               | 0,803                         |
|                                    | ANUAL      | 64,85  | ± 9,3               |                               |
|                                    | DIFERENCIA | 0,22   | ± 5,8               |                               |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SN: Sueño Nocturno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

En la Tablas 25 y 26 se detallan las medias basales, anuales, los cambios y los valores de "p" de las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca del Sueño Diurno y Nocturno por grupos de intervención. Tras realizar un análisis inter-grupo utilizando la prueba t para muestras independientes, sólo se detectó una

diferencia estadísticamente significativa para el cambio de la frecuencia cardíaca durante el sueño diurno entre ambos grupos tras un año de intervención.

**Tabla 25. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardíaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño diurno por grupo de intervención.**

| Variables                        | DTM<br>(n=8) | DBG<br>(n=16) | p Value       |
|----------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| PASa Sueño Diurno (mmHg) ± DE    |              |               |               |
| <b>Basal</b>                     | 124 ± 11,5   | 117,55 ± 14,3 | 0,280         |
| <b>Anual</b>                     | 117,8 ± 8,7  | 112,55 ± 13,5 | 0,330         |
| <b>Cambio</b>                    | -6,2 ± 12,8  | -5 ± 17,8     | 0,867         |
| PADa Sueño Diurno (mmHg) ± DE    |              |               |               |
| <b>Basal</b>                     | 71,6 ± 9,6   | 65,55 ± 9,7   | 0,162         |
| <b>Anual</b>                     | 68,6 ± 11,4  | 63,64 ± 4,9   | 0,145         |
| <b>Cambio</b>                    | - 3 ± 6,9    | - 1,9 ± 12,4  | 0,818         |
| PAMa SD (mmHg) ± DE              |              |               |               |
| <b>Basal</b>                     | 90 ± 11,5    | 84,09 ± 10,8  | 0,228         |
| <b>Anual</b>                     | 85,8 ± 9,8   | 81,45 ± 8,6   | 0,276         |
| <b>Cambio</b>                    | - 4,2 ± 11,2 | - 2,63 ± 12,5 | 0,767         |
| Presión Pulso PAa SD (mmHg) ± DE |              |               |               |
| <b>Basal</b>                     | 52,4 ± 3,9   | 52 ± 9,7      | 0,912         |
| <b>Anual</b>                     | 49,2 ± 6,4   | 48,9 ± 11,4   | 0,945         |
| <b>Cambio</b>                    | - 3,2 ± 9,6  | - 3,09 ± 13,3 | 0,983         |
| FCa Sueño Diurno (spm) ± DE      |              |               |               |
| <b>Basal</b>                     | 65,6 ± 9,3   | 71,91 ± 11,3  | 0,187         |
| <b>Anual</b>                     | 63,4 ± 10,2  | 74,64 ± 12,8  | <b>0,042*</b> |
| <b>Cambio</b>                    | - 2,2 ± 3,7  | 2,72 ± 10,5   | 0,215         |

\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SD: Sueño Diurno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

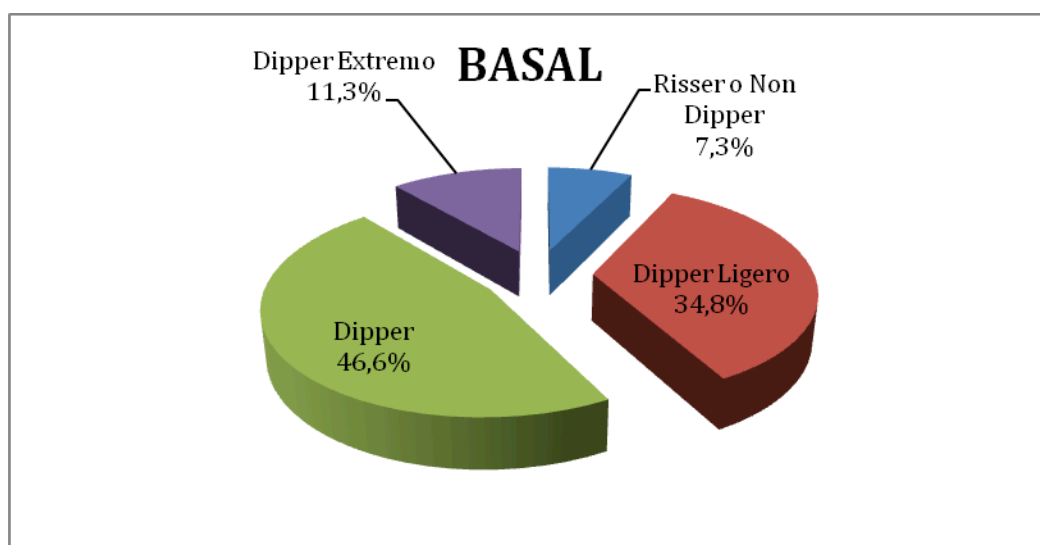
**Tabla 26. Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño nocturno por grupo de intervención.**

| <b>Variables</b>                            | <b>Dieta Mediterránea<br/>(n=48)</b> | <b>Dieta Baja en Grasas<br/>(n=48)</b> | <b>p Value</b> |
|---|--------------------------------------|--|----------------|
| <b>PASa Sueño Nocturno<br/>(mmHg) ± DE</b>  |                                      |  |                |
| <b>Basal</b>                                | 112,67 ± 14,2                        | 116,28 ± 17,1                          | 0,612          |
| <b>Anual</b>                                | 112,9 ± 12,6                         | 115,8 ± 17,5                           | 0,353          |
| <b>Cambio</b>                               | 0,23 ± 10,3                          | - 0,48 ± 12,5                          | 0,762          |
| <b>PADa Sueño Nocturno<br/>(mmHg) ± DE</b>  |                                      |  |                |
| <b>Basal</b>                                | 64,17 ± 8,2                          | 66,02 ± 10,4                           | 0,335          |
| <b>Anual</b>                                | 63,58 ± 8,2                          | 64,65 ± 9,3                            | 0,551          |
| <b>Cambio</b>                               | -0,58 ± 5,9                          | - 1,37 ± 7,6                           | 0,570          |
| <b>PAMa Sueño Nocturno<br/>(mmHg) ± DE</b>  |                                      |  |                |
| <b>Basal</b>                                | 82,02 ± 9,1                          | 84,7 ± 12                              | 0,220          |
| <b>Anual</b>                                | 81,48 ± 8,5                          | 83,96 ± 10,8                           | 0,214          |
| <b>Cambio</b>                               | -0,54 ± 7                            | - 0,74 ± 8,7                           | 0,901          |
| <b>Presión Pulso PAa SN<br/>(mmHg) ± DE</b> |                                      |  |                |
| <b>Basal</b>                                | 48,5 ± 10,3                          | 50,26 ± 11,1                           | 0,422          |
| <b>Anual</b>                                | 49,31 ± 8,9                          | 51,15 ± 12,6                           | 0,410          |
| <b>Cambio</b>                               | 0,81 ± 5,7                           | 0,89 ± 6,4                             | 0,94           |
| <b>FCa Sueño Nocturno<br/>(spm) ± DE</b>    |                                      |  |                |
| <b>Basal</b>                                | 63,5 ± 8,7                           | 64,63 ± 8,3                            | 0,516          |
| <b>Anual</b>                                | 64,58 ± 8,6                          | 64,85 ± 9,3                            | 0,882          |
| <b>Cambio</b>                               | 0,98 ± 5,8                           | 0,22 ± 5,8                             | 0,678          |

MAPA: Medida Ambulatoria de la Presión Arterial. PASa: Presión Arterial Sistólica ambulatoria. PADa: presión Arterial Diastólica ambulatoria. PAMa: Presión Arterial Media ambulatoria. PAa: Presión Arterial ambulatoria. SN: Sueño Nocturno. FCa: Frecuencia Cardíaca ambulatoria

### 6.2.5 Patrones Nocturnos de la presión arterial

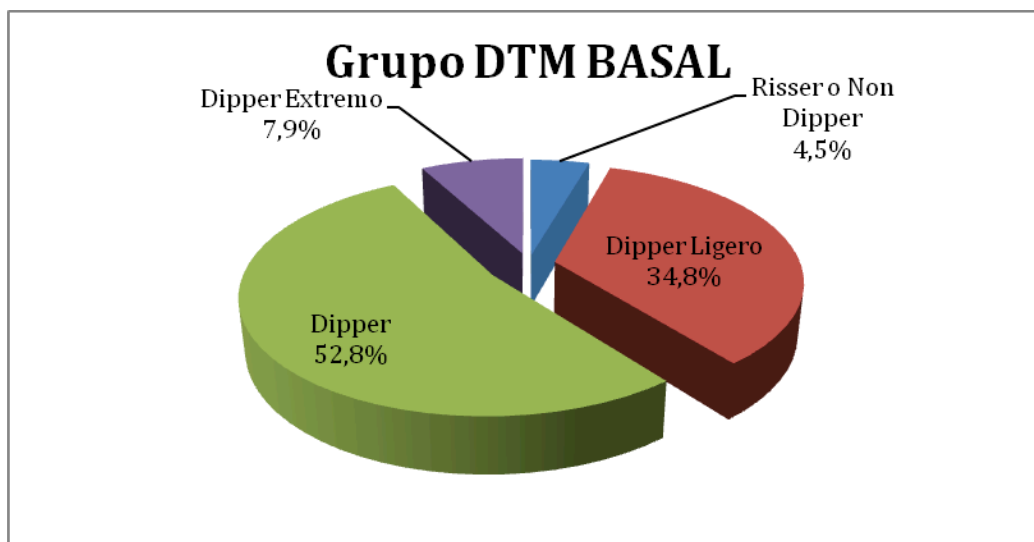
En la figura 22 se representa la distribución porcentual, al inicio del estudio y en el total de la muestra (96 pacientes), de los distintos patrones nocturnos de la presión arterial.



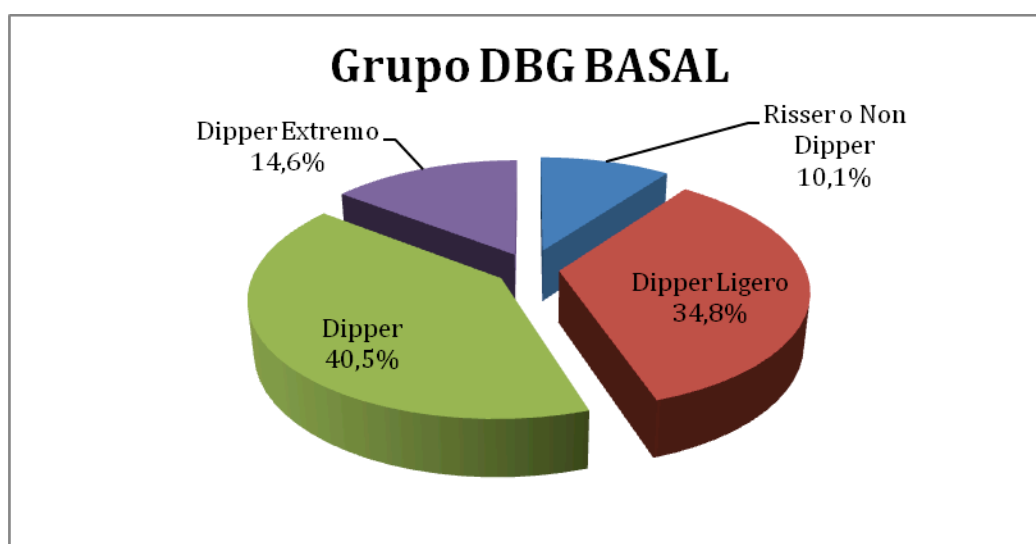
**Figura 22. Patrones Nocturnos de presión arterial en la MAPA Basal**

En las figuras 23 y 24 se representa la distribución porcentual, al inicio del estudio, de los distintos patrones nocturnos de la presión arterial en ambos grupos de intervención (DTM y DBG)

**Figura 23. Patrones Nocturnos de presión arterial en el Grupo Dieta Mediterránea en la MAPA Basal**

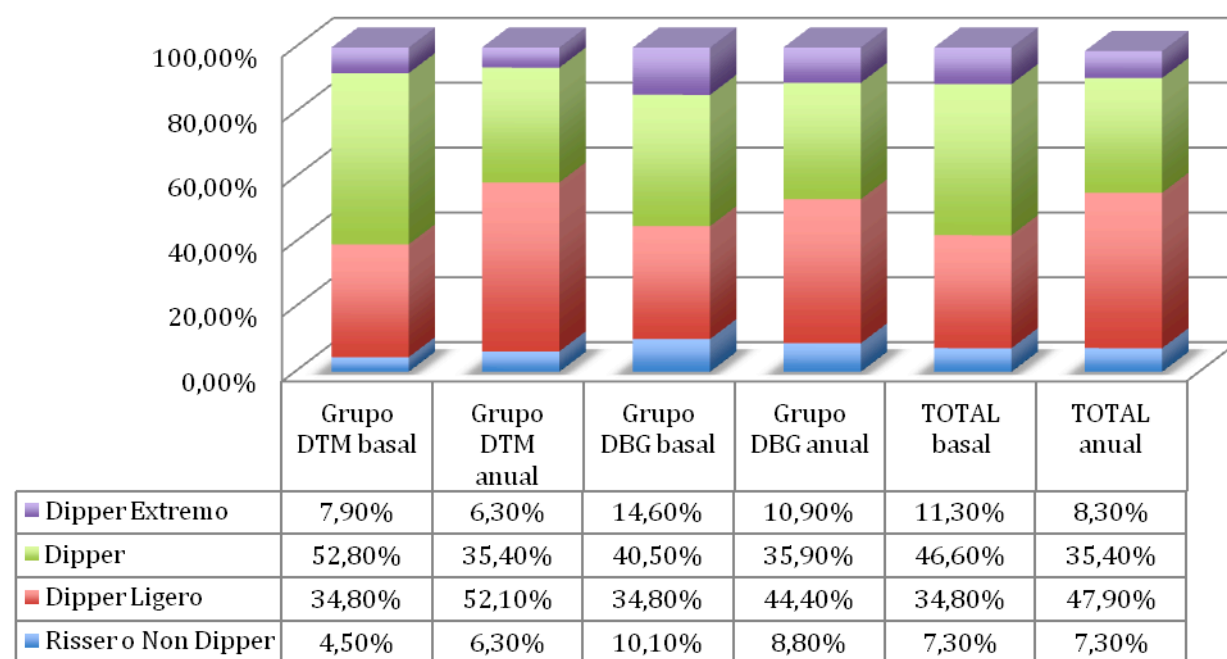


**Figura 24. Patrones Nocturnos de presión arterial en Grupo Dieta Baja en Grasas en la MAPA Basal**



En la figura 25 se representan los porcentajes de los distintos patrones nocturnos de la presión arterial, basal y anual, por cada grupo de intervención. Se puede observar que en el grupo de DTM se produjo un claro aumento del patrón "Dipper Ligero". En el grupo de DBG se detectó también un incremento, aunque menos marcado, del patrón "Dipper Ligero".

**Figura 25. Cambios en los Patrones Nocturnos de la presión arterial (basal y anual) en ambos grupos de intervención**



DTM: Dieta Mediterránea. DBG: Dieta Baja en Grasa



## **7. DISCUSIÓN**

---

Unos hábitos de vida saludables, tanto en lo que hace referencia al patrón dietético como a los estilos de vida, son fundamentales para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, así como para el control y tratamiento de sus factores de riesgo.

El concepto de dieta mediterránea hace referencia a los patrones dietéticos característicos de la cuenca mediterránea en la década de 1960. Esta definición se inició con el Estudio de los Siete Países llevado a cabo por Ancel Keys et al<sup>132</sup> que fueron los primeros en descubrir algunos de los efectos beneficiosos de este modelo dietético sobre la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Posteriormente diversos estudios han relacionado la DTM con una mayor longevidad y una menor morbilidad<sup>133 25 26 134 18</sup>.

El término "dieta" se refiere al conjunto de alimentos consumidos por un individuo o un grupo. Puede aplicarse a un conjunto de alimentos que se ingieren de manera regular o a un efecto funcional buscado intencionalmente o a la predominancia (o ausencia) de algunos tipos de alimentos<sup>12</sup>. La DTM no es uniforme y carece de una definición estricta, con amplias variaciones en sus componentes y proporciones, que dependen en gran medida de la disponibilidad, hábitos sociales y alimentarios, factores religiosos, clima, historia, coste y grado de aceptación de los cambios en los gustos tradicionales. La DTM está sometida a tendencias seculares, de rápida implantación debidas a la globalización, y a su principal consecuencia: la variedad en la disponibilidad<sup>12</sup>.

A pesar de que hay diversas variantes de la DTM, los componentes alimentarios comúnmente asumidos como básicos son: 1) Consumo elevado de vegetales, fruta fresca, legumbres, cereales enteros y frutos secos. 2) Consumo moderado de pescado, leche y productos lácteos. 3) Bajo consumo de carne roja y

productos cárnicos. 4) El aceite de oliva como principal fuente de grasa. 5) Moderada ingesta de alcohol, preferentemente en forma de vino en las comidas<sup>135</sup>.

Se ha subrayado la importancia del estudio global de la DTM y no sólo de los nutrientes, ya que puede haber una sinergia o un antagonismo de éstos sobre la salud<sup>136</sup>.

En la actualidad, numerosas investigaciones clínicas, epidemiológicas y bioquímicas proporcionan bases sólidas sobre los múltiples beneficios que para la salud tiene la DTM<sup>137</sup>. En cuanto a los efectos de la DTM sobre la salud cardiovascular, la mayor parte de los estudios realizados son de carácter observacional, algunos pocos ensayos clínicos en situación de prevención secundaria y sólo uno de prevención primaria, el Estudio PREDIMED<sup>138</sup>. En él han participado 7.447 pacientes de toda España (más de 1.000 de ellos andaluces) sin enfermedad cardiovascular conocida. Es el mayor ensayo clínico aleatorizado realizado hasta ahora en nuestro país y uno de los estudios nutricionales más importantes llevados a cabo en el mundo, en el cual nuestro grupo de investigación ha tenido el placer y el honor de colaborar.

En el PREDIMED hubo 3 grupos de intervención a los que los pacientes fueron asignados aleatoriamente: 1) DTM suplementada con aceite de oliva virgen extra. 2) DTM suplementada con frutos secos. 3) DBG. Los resultados de este gran ensayo clínico de intervención dietética han puesto de manifiesto, entre otras cosas y con un alto grado de evidencia científica, que la DTM, sin necesidad de restricción energética, en comparación con una DBG, reduce de forma significativa (en un 30 %; IC del 95 %: 10-44) los eventos cardiovasculares mayores (ictus no fatal, IAM no fatal y muerte de origen cardiovascular) en pacientes de alto riesgo cardiovascular en situación de prevención primaria. Este efecto protector de la DTM era

especialmente importante en el caso del ictus (reducción relativa del riesgo del 39 %; IC del 95 %: 14-56)<sup>30</sup>. A través del PREDIMED también sabemos que la DTM, especialmente si se suplementaba con aceite de oliva virgen extra, tiene efectos positivos sobre la presión arterial (de consulta y ambulatoria)<sup>139 140</sup>, así como sobre la incidencia de diabetes mellitus<sup>141</sup>, de síndrome metabólico<sup>142</sup> y de fibrilación auricular<sup>123</sup>.

En nuestro estudio, realizado íntegramente en Atención Primaria, con pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular y con un tamaño muestral significativamente más pequeño que el PREDIMED, sólo hubo dos grupos de intervención dietética: DTM y DBG, ambas sin restricción calórica. Tras un periodo medio de seguimiento de 2,3 años, hemos podido comprobar que la incidencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la HTA (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica) fue más del doble entre los pacientes asignados al grupo de DBG que entre los de DTM (4,51 vs 1,96). Frente a la DBG, la DTM provocaba una reducción relativa del riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la HTA del 56 %, aunque sin que se alcanzara la significación estadística. Esto último es atribuible al pequeño tamaño muestral y a que el número de eventos ocurridos en el grupo control (DBG) ha sido muy inferior al que se estimó al realizar el cálculo del tamaño de la muestra (12 % vs 21 %).

El efecto protector de la DTM se debió fundamentalmente a la disminución en la incidencia de fibrilación auricular e ictus (DBG: 6 FA y 3 ictus; DTM: 2 FA y 1 ictus). Estos hallazgos coinciden con los del Estudio PREDIMED, tanto en lo que hace referencia al ictus<sup>30</sup> como a la FA<sup>123</sup>. En el caso del ictus el máximo efecto protector se consiguió en el grupo de DTM suplementada con frutos secos (HR de 0,67 en el grupo de aceite de oliva virgen extra y de 0,54 en el de frutos secos),

aunque en ambos se alcanzó la significación estadística; sin embargo, para la FA esto ocurrió en el de DTM suplementada con aceite de oliva: HR de 0,62 (IC del 95 %: 0,45-0,88), pero no en el de frutos secos: HR de 0,90 (IC del 95 %: 0,66-1,23).

La capacidad protectora cardiovascular que tiene la DTM puede ser explicada por los efectos beneficiosos de la misma sobre los factores de riesgo cardiovascular, tanto clásicos como emergentes. Sin embargo, el mecanismo subyacente de este efecto protector no se conoce completamente aún. Se barajan hipótesis relacionadas con la riqueza de este modelo de dieta en moléculas con acción antioxidante y antiinflamatoria. Esta capacidad antioxidante puede tener un efecto modulador sobre determinados sistemas enzimáticos; además, ciertos nutrientes puede ser capaces de modular genes y expresiones proteicas y, por ello, controlar la producción de determinados metabolitos<sup>143</sup>. Estudios de nutrigenómica han revelado que la DTM tiene un efecto protector sobre la expresión de varios genes proaterogénicos implicados en la inflamación vascular, la formación de células espumosas y en la trombosis<sup>144 145</sup>.

Está científicamente bien documentado el efecto beneficioso de las dietas con un relativamente alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados sobre los factores de riesgo cardiovascular<sup>132 136</sup>. Existen pruebas crecientes de que el contenido en grasas de la dieta no debe ser drásticamente reducido, como se propugnaba en el pasado, para proporcionar protección frente a las enfermedades cardiovasculares. En el Women's Health Initiative Study<sup>146</sup> un patrón de dieta baja en grasas no se asoció con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular tras un periodo de 8 años de seguimiento. En el Nurses' Health Study<sup>147</sup> los resultados obtenidos tras un periodo de seguimiento de 20 años, sugieren que una dieta baja en hidratos de carbono (con un alto contenido en grasas y/o en proteínas), no

promueve las enfermedades cardiovasculares y puede reducir su incidencia cuando la dieta es alta en grasas insaturadas y proteínas vegetales, tales como las contenidas en la dieta mediterránea.

Diferentes estudios han sugerido que el aumento del consumo de aceite de oliva ayuda a bajar la presión arterial<sup>148 149 150</sup>. También se ha demostrado que una dieta rica en ácidos grasos moninsaturados posee un efecto antihipertensivo mayor que una dieta baja en grasas<sup>151</sup>. De igual modo, las nueces parecen tener efectos favorables sobre la actividad vasomotora<sup>152</sup>; así, la ingesta de ácido alfa-linolénico, muy abundante en las nueces, se relacionó de forma inversa con los valores de presión arterial<sup>153</sup>.

En nuestro estudio, los dos grupos de dieta utilizadas (DTM y DBG), tras un año de intervención, provocaron un descenso en los valores de las presiones arteriales de consulta, tanto de la PAS como de la PAD. Estos cambios sólo fueron estadísticamente significativos para la PAD en el grupo de DBG, pero para la PAS y la PAD entre los pacientes asignados a la DTM. Esta disminución de las PA de consulta fueron mayores en los del grupo de DTM, pero sólo alcanzó la significación estadística en el caso de la PAS (-12,6 vs - 6,78 mmHg). Estos resultados son parcialmente coincidentes con los del Estudio PREDIMED<sup>139</sup>, aunque en este ensayo la mediana de seguimiento fue de 4 años; además, el descenso de la PA observado en los dos grupos de DTM (aceite de oliva y frutos secos) tuvo lugar especialmente en los valores de PAD. Existen estudios de carácter transversal que asocian el consumo de una DTM con menores cifras de PAS. Tzima et al<sup>154</sup>, en un total de 1.762 pacientes con sobrepeso y obesidad, pertenecientes al estudio griego ATTICA<sup>155</sup>, observaron que una mayor adherencia a DTM se asociaba de forma estadísticamente significativa a valores más bajos de PAS. Por otra parte,

Panagiotakos et al<sup>156</sup>, en una muestra de 4.557 pacientes, también participantes del estudio ATTICA, detectaron la existencia de una relación inversa y significativa entre DTM y PAS. Álvarez-Leon et al<sup>157</sup> relacionan una alta adherencia a DTM con un descenso del 70 % en la prevalencia de HTA en una muestra de 578 sujetos mayores de 18 años. Pitsavos et al<sup>158</sup>, en una muestra poblacional de 1.337 individuos griegos, procedentes también del estudio ATTICA, pusieron de manifiesto que una menor adherencia a DTM se asociaba a valores más altos de presión arterial.

En un análisis transversal de la cohorte griega del estudio EPIC (European Prospective Investigation of Cancer) evaluaron en 20.434 participantes sin diagnóstico de hipertensión arterial si la DTM en su conjunto, o el aceite de oliva en particular, reducían la PA. Comprobaron que la puntuación de adherencia a la DTM se asociaba de forma inversa y significativa a los valores de PAS y PAD, al igual que la ingesta de aceite de oliva, frutas y verduras, mientras que el consumo de cereales, etanol, carnes y productos derivados se asociaba de una manera positiva con las cifras de PA. Tras realizar un ajuste entre el consumo de aceite de oliva y verduras, que habitualmente se toman juntos, se puso de manifiesto que el aceite de oliva tenía un efecto beneficioso sobre la PA "per se"<sup>148</sup>. Giuseppe et al<sup>159</sup> encontraron una asociación positiva y significativa de la PAS con el grado de adherencia a DTM, pero sólo en mujeres de más de 60 años.

En un ensayo clínico no aleatorizado<sup>160</sup> llevado a cabo en 47 mujeres con sobrepeso y obesidad, que tenía como objetivo evaluar en este tipo de pacientes el efecto de una DTM moderadamente hipocalórica junto con un programa de ejercicio, la PAD disminuyó significativamente tras dos meses de intervención, mientras que la PAS no se modificó de forma significativa ni a los dos ni a los cuatro meses.

En la mayor parte de los estudios sobre dieta y presión arterial las variables respuesta son las presiones arteriales de consulta y no las ambulatorias, las cuales se muestran mucho más representativas de las presiones arteriales del individuo que las obtenidas en la consulta médica. La medida ambulatoria de la presión arterial (MAPA) nos permite realizar, durante periodos de 24-48 horas, múltiples determinaciones automáticas de la PA en las fases de vigilia/actividad y durante el sueño (diurno y nocturno), reflejando mucho mejor que las tomas en consulta cual el perfil de PA del individuo, es decir, su PA "real o habitual".

También la MAPA nos aporta información sobre el patrón circadiano y nictemeral de la presión arterial, en el cual destaca el incremento de la PA durante el periodo de actividad y la diferencia de PA entre la vigilia y el sueño. Por otra parte, hay datos y pruebas que demuestran que los episodios cardíacos y cerebrovasculares se producen más frecuentemente en las primeras horas de la mañana, debido a la concurrencia de diversas circunstancias fisiológicas que podrían provocarlos, como el incremento brusco de la PA que acontece al despertar del sueño y retomar el estado de actividad<sup>161</sup>, el aumento de la agregabilidad plaquetaria, la actividad simpática y la reducción de la actividad fibrinolítica<sup>162</sup>. Así, el incremento matutino de la presión arterial no se puede detectar mediante mediciones de PA en la consulta y es muy cuestionable que se pueda evaluar utilizando la automedida de la presión arterial (AMPA), ya que permitiría conocer la presión arterial por la mañana, al levantarse, pero no el incremento producido respecto a la PA durante la noche<sup>62 162</sup>, haciendo necesario, para estudiar y valorar tales circunstancias el empleo de la MAPA.

La MAPA también nos informa sobre la variabilidad de la PA. Su importancia radica en que dicha variabilidad parece mantener un estrecha relación con el riesgo



cardiovascular y las lesiones de órganos diana, habiéndose observado que, a mayor variabilidad de la presión arterial, peor pronóstico<sup>162 52 163 164 165</sup> de la hipertensión arterial. La MAPA es, por tanto, el método más adecuado en la actualidad para valorar dicha circunstancia en la clínica diaria, aunque con ciertas limitaciones, debido a que las medidas de PA se realizan de forma intermitente (cada 20-30 minutos) y no representarían la totalidad del comportamiento de la PA.

Existen diversos estudios transversales y longitudinales que reflejan cómo la presión arterial ambulatoria de 24 horas, diurna (periodo de actividad) y nocturna (periodo de sueño), presenta una correlación más exacta que la presión arterial de consulta con las lesiones de órganos diana<sup>166 167 168</sup>. También hay estudios que ponen de manifiesto la estrecha relación entre presión arterial ambulatoria y pronóstico cardiovascular, y cómo la MAPA predice la morbilidad y mortalidad cardiovascular con mayor precisión que la presión arterial de consulta, así como el mayor valor pronóstico de la presión arterial ambulatoria nocturna frente a la diurna en pacientes hipertensos<sup>162 169 170</sup>).

En el presente trabajo, los dos grupos de dieta utilizadas (DTM y DBG), tras un año de intervención, provocaron un descenso en los valores de las presiones arteriales ambulatorias, tanto de la PAS como de la PAD. Estos cambios sólo fueron estadísticamente significativos para la PAD (total y del periodo de actividad) en el grupo de DBG, así como para la PAS y PAM del periodo de actividad de los pacientes asignados a la DTM. Esta disminución de las PA ambulatorias fueron mayores en los del grupo de DBG, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas. Este último hallazgo podría en parte explicarse por las diferencias basales de las PA ambulatorias entre los dos grupos de intervención, ya que los pacientes asignados a la DBG tenían PA ambulatorias al inicio del estudio

superiores a los de DTM (Tabla 20). Estos resultados difieren de los encontrados en una muestra de 235 pacientes hipertensos tratados farmacológicamente procedentes del Estudio PREDIMED<sup>140</sup>. En este estudio, tras un año de intervención dietética, se comprobó un descenso significativo de las PA ambulatorias (PAS y PAD) en los dos grupos de DTM (aceite de oliva virgen extra y frutos secos), pero no en los que recibieron una DBG.

En nuestro estudio, tras un año de seguimiento, se produjo un descenso no estadísticamente significativos en el fenómeno de bata blanca (FBB) en los dos grupos de intervención (DTM y DBG). Presentaron FBB (diferencias PAc - PAa  $\geq$  20 mmHg para la PAS y/o  $\geq$  10 mmHg para la PAD) el 62 % de los sujetos al inicio del estudio y un 42 % al año. Sin haber introducido modificaciones en la definición de FBB, el porcentaje de individuos detectados basalmente con esta situación es muy superior al descrito en estudios similares<sup>140</sup>.

La hipertensión clínica aislada, también conocida como hipertensión de bata blanca, se presenta en un 15-30% de los pacientes hipertensos, suele ser más frecuente en mujeres, en edades avanzadas, en no fumadoras, en las formas ligeras de HTA, en la hipertensión de inicio reciente o cuando se han realizado un escaso número de determinaciones de la presión arterial en la consulta<sup>171 162</sup>

Las tomas de PA realizadas mediante MAPA se llevan a cabo fundamentalmente fuera del entorno clínico, lo que permite conocer y comparar el control ambulatorio de la presión arterial con el de la consulta, consiguiendo detectar el efecto de bata blanca (diferencia entre la PAc y la PAa) y conocer su magnitud. El efecto de bata blanca actúa como un “factor de confusión”, lo que dificulta conocer la presión “real” del paciente y puede influir negativamente a la hora de diagnosticar la hipertensión arterial (sobreestimación del diagnóstico de HTA), de evaluar su control

o la efectividad de los tratamientos antihipertensivos (sobreestimación del mal control o de la ineffectividad del tratamiento antihipertensivo), así como de tomar decisiones respecto a uso de fármacos (prescripción de más medicamentos de los realmente necesarios)<sup>162</sup>.

La MAPA da información no sólo de la media de presión arterial en 24 horas (PAa total), sino también de periodos específicos, tales como el nocturno (sueño) o el diurno (vigilia o actividad). En nuestro estudio, en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular en tratamiento antihipertensivo, el seguimiento durante un año de una DTM en comparación con una DBG no modificó de forma significativa los valores de la PA durante el sueño nocturno.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la presión arterial nocturna tiene un mayor valor predictivo de eventos cardiovasculares que la presión arterial diurna<sup>172 97 173</sup>. En un meta-análisis, realizado por Fagard et al<sup>84</sup> en 3.468 pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular conocida procedentes de cuatro estudios prospectivos en Europa, se pudo comprobar que, en estos pacientes, la presión arterial ambulatoria nocturna es en general un mejor predictor pronóstico de mortalidad y enfermedad cardiovascular que la presión arterial ambulatoria diurna y que la relación PA ambulatoria noche-día predice la mortalidad por todas las causas tras realizar un ajuste de presión arterial en 24 horas.

En el meta-análisis de Boggia et al<sup>174</sup>, se analizaron las MAPAS de 7.458 pacientes de 6 países (Bélgica, Dinamarca, Suecia, Japón, China y Uruguay) y los resultados difieren de la idea comúnmente aceptada de que la presión arterial nocturna tiene mayor validez pronóstica. La capacidad predictiva parece depender fundamentalmente del tipo de evento; así, para episodios letales (mortalidad total, mortalidad cardiovascular y no cardiovascular) se confirma que la presión arterial

ambulatoria nocturna tiene mayor valor pronóstico que la diurna. Sin embargo, la presión arterial ambulatoria diurna era capaz de predecir mejor la combinación de eventos mortales y no mortales. Para los eventos combinados, la presión arterial diurna tuvo el mismo valor pronóstico que la nocturna. Ajustada por la PA de 24 horas, el cociente de PA sistólica nocturna/diurna predijo la mortalidad pero no los eventos totales. El tratamiento con fármacos antihipertensivos eliminó la asociación significativa entre la PA diurna y los eventos cardiovasculares. Aunque en el estudio no se incluyeron cohortes de pacientes hipertensos sino de población general, un 22% de los sujetos estudiados recibían fármacos antihipertensivos en el momento basal, así el tratamiento antihipertensivo podría ser un factor de confusión debido a una menor eficacia de estos fármacos durante la noche y porque los hipertensos más severos tienen más riesgo vascular y más probabilidad de ser tratados. Estos hallazgos opuestos entre pacientes tratados y no tratados sugiere la necesidad de realizar otro meta-análisis incluyendo más pacientes hipertensos tratados. Se requeriría, por tanto la realización de ensayos clínicos aleatorizados según el momento de administración de los fármacos antihipertensivos (“al levantarse” frente “al acostarse”).

La observación clínica ha identificado sujetos con un descenso fisiológico ausente o deficiente de la PA durante el sueño nocturno, a los que se ha definido como Riser o Nondipper. Comparados con aquellos sujetos en los que se produce una reducción fisiológica adecuada de la PA durante el sueño nocturno (Dipper ligero y Dipper), los Riser o Non Dipper presentan con mayor frecuencia repercusiones viscerales de la HTA y menor distensibilidad arterial<sup>175</sup>. Por otra parte, existen estudios que han demostrado que los sujetos con comportamiento Riser o Non Dipper presentan un peor pronóstico cardiovascular<sup>176 84 177</sup>.

En nuestro estudio, tras la MAPA realizada a nivel basal, un 11,3 % de los pacientes presentaban un patrón Dipper Extremo, un 46 % eran Dipper, un 34,8 % eran Dipper Ligero y un 7,3 % Risser/Nondipper. Al año de la intervención los porcentajes fueron los siguientes: Dipper Extremo: 8,3 %, Dipper: 35,4 %, Dipper Ligero: 47,9 % y Risser/Nondipper: 7,3 %. Separando por grupos de intervención, en el de DBG, a nivel basal: Dipper Extremo: 14,6 %, Dipper: 40,5 %, Dipper Ligero: 34,8 % y Risser/Nondipper: 10,1 %; al año de seguimiento: Dipper Extremo: 10,9 %, Dipper: 35,9 %, Dipper Ligero: 44,4 % y Risser/Nondipper: 8,8 %. En el de DTM, a nivel basal: Dipper Extremo: 7,9 %, Dipper: 52,8 %, Dipper Ligero: 34,8 % y Risser/Nondipper: 4,5 %; al año de seguimiento: Dipper Extremo: 6,3 %, Dipper: 35,4 %, Dipper Ligero: 52,1 % y Risser/Nondipper: 6,3 %. Se observa por tanto que al año de seguimiento aumentan los Dipper Ligeros en ambos grupos de intervención (DBG y DTM), siendo este incremento mayor en el grupo de DTM. Estos resultados son bastante diferentes a los encontrados por Doménech et al<sup>140</sup> en un estudio similar llevado a cabo en 235 pacientes hipertensos procedentes del Estudio PREDIMED. Ellos observaron, al año de la intervención, un aumento en el porcentaje de Dipper Ligeros sólo en el grupo de DTM suplementada con frutos secos (36,2 % vs 39,8 %), pero no en los de DTM + aceite de oliva (41,6 % vs 37,7 %) y tampoco en los de DBG (34,2 % vs 26,3 %). En un estudio realizado por Sierra et al<sup>178</sup>, quienes analizaron las características clínicas y los perfiles circadianos de 31.530 pacientes que fueron sometidos a una MAPA de 24 horas. En dicho estudio un 40,2% presentaron un patrón Nondipper, 39,9% Dipper/Dipper Ligero, 13,4% Risser y 6,6% se comportaron como Dipper Extremo. Además, también se observó una asociación entre el perfil circadiano y el riesgo cardiovascular absoluto, de tal forma que, mientras el porcentaje de pacientes con perfil Dipper (Dipper y Dipper

Ligero) se reducía a medida que se incrementaba el riesgo, la proporción de pacientes con perfil Risser/Nondipper subía conforme aumentaba el riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio, el seguimiento durante un año de una DTM en comparación con una DBG no produjo cambios significativos de los valores de PA durante el sueño diurno (siesta). En el grupo de DBG se observó un descenso no estadísticamente significativo de la PAS, PAD, PAM y presión del pulso, siendo esta disminución más marcada en los pacientes asignados a la DTM, aunque sin alcanzar la significación estadística. Entre nuestros pacientes, en el momento basal sólo el 16,6 % (8 individuos) de los asignados a DTM reconoció haber dormido una siesta valorable (> 30 minutos) siendo del 33,3 % (16 individuos) en el grupo de DBG.

La siesta es una tradición común en la mayor parte de los países de la ribera mediterránea, los cuales se caracterizan por presentar una baja mortalidad por enfermedad cardiovascular y una alta longevidad. Existe gran controversia respecto a los efectos de la siesta sobre la mortalidad total y cardiovascular<sup>179 180</sup>. Las siestas de larga duración (más de una hora al día) se han relacionado con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular<sup>179</sup>; sin embargo, en un reciente estudio publicado por Naska et al<sup>180</sup>, se analizó la frecuencia y duración de la siesta en una muestra de 23.681 individuos sin enfermedad cardiovascular conocida o cáncer, pertenecientes al estudio EPIC (European Prospective Investigation of Cancer). Después de controlar los posibles factores de confusión y tras una media de 6,32 años de seguimiento, se pudo comprobar que la siesta en personas sanas se asociaba de forma inversa con la mortalidad coronaria y que dicha asociación era particularmente evidente entre los hombres que trabajaban. Las personas que ocasionalmente dormían siesta durante la tarde mostraron una disminución del 12 %

en la mortalidad coronaria y aquellas que dormían habitualmente siesta presentaron un 37 % de reducción en la mortalidad coronaria. Los autores piensan que el efecto protector de la siesta sobre la mortalidad coronaria podría deberse a una reducción del estrés cardiovascular. Por lo tanto, resultaría muy esclarecedor poder estudiar y analizar la relación existente entre los cambios agudos asociados al estrés cardiovascular y el periodo de sueño diurno. Zaregarizi et al<sup>181</sup> han descrito por primera vez, en individuos sanos, los cambios agudos producidos en la función cardiovascular a lo largo de tres fases, definidas mediante polisomnografía, en la conciliación del sueño diurno. Sus hallazgos sugieren que la fase intermedia 2 (periodo entre luces apagadas e inicio del sueño) se asocia con la mayor reducción aguda de la presión arterial durante la siesta.

En nuestro estudio observamos un descenso de la frecuencia cardiaca (FC) de consulta en ambos grupos de intervención (DTM y DBG), siendo estadísticamente significativo sólo en el grupo de DTM. Al año de intervención, la DTM produjo, en comparación con la DBG, una reducción estadísticamente significativa de la FC de consulta. En el caso de la FC ambulatoria no se observaron cambios significativos ni intra-grupos ni inter-grupos.

El aumento de la frecuencia cardiaca se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, factores de riesgo cardiovascular e incluso en población sana<sup>182 183</sup>. De forma opuesta, su disminución se asocia con un mejor pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica y con insuficiencia cardiaca<sup>184</sup>. Desde un punto de vista fisiopatológico, la frecuencia cardiaca es uno de los principales determinantes del consumo de oxígeno por el miocardio; su aumento acorta la diástole, reduce el

aporte de oxígeno al miocardio, disminuye el umbral de fibrilación ventricular, contribuye a la rotura de placas de ateroma y ejerce un efecto aterogénico<sup>185</sup>.

Se han realizado algunos estudios para analizar la relación entre frecuencia cardíaca y morbimortalidad en pacientes con hipertensión arterial. En el estudio Framingham<sup>186</sup> se analizó la relación entre la frecuencia cardíaca y la mortalidad en 4.530 pacientes hipertensos de entre 35 y 74 años, los cuales fueron seguidos durante 36 años. Se observó que un incremento de 40 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca, tras ajustar por edad y presión arterial sistólica, se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa, con una Odds Ratio (OR) de 2,18 (IC al 95%: 1,68-2,83) para los hombres y de 2,14 (IC: 1,59-2,88) para las mujeres, así como a un incremento de la mortalidad cardiovascular, con una OR de 1,68 (IC: 1,19-2,37) para los hombres y de 1,70 (IC: 1,08-2,67) para las mujeres. También se observó una asociación estadísticamente significativa de la frecuencia cardíaca con la mortalidad coronaria y con la muerte súbita.

En el estudio Systolic Hipertensión in Europe (Syst-Eur)<sup>187</sup> se analizaron 2.293 pacientes hipertensos de ambos sexos, los cuales fueron asignados al grupo placebo. Observaron que en pacientes de edad avanzada con hipertensión arterial sistólica aislada no tratada farmacológicamente, una frecuencia cardíaca mayor de 79 latidos por minuto era un predictor estadísticamente significativo de la mortalidad por todas las causas. La frecuencia cardíaca ambulatoria no añadió información pronóstica a la aportada por la frecuencia cardíaca obtenida en la consulta.

Thomas F et al<sup>188</sup> también han confirmado la asociación entre frecuencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, pero sin poder comprobar que dicha asociación se relacionaba con la edad.



En los pacientes de nuestro estudio (hipertensos en tratamiento farmacológico, de alto riesgo cardiovascular y en situación de prevención primaria) asignados al grupo de DTM se observó una reducción estadísticamente significativa de la presión del pulso de consulta, cosa que no ocurrió en los del grupo de DBG. Aunque la presión del pulso de consulta disminuyó en ambos grupos, este descenso fue significativamente mayor para los pacientes que siguieron una DTM (-5,3 vs -0,96). En el caso de la presión del pulso ambulatoria, no se detectaron cambios estadísticamente significativos, aunque se observó una tendencia al descenso de la misma en ambos grupos (DTM y DBG).

La presión del pulso es la diferencia entre los componentes sistólico y diastólico de la presión arterial. Los estudios epidemiológicos muestran que su elevación se correlaciona de forma directa con la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como con el desarrollo de lesiones en órganos diana. Desde un punto de vista fisiopatológico, el valor de la presión del pulso refleja de manera fiel el grado de rigidez de las grandes arterias, especialmente de la aorta. De este modo, la pérdida de elasticidad de las grandes arterias, se sitúa en el punto central del desarrollo de la hipertensión arterial sistólica que aparece en una mayoría de la población con el aumento de la edad<sup>41</sup>.

Desde la introducción del esfigmomanómetro de mercurio la valoración de la presión arterial sistólica, diastólica y presión del pulso como indicadores del riesgo cardiovascular de la hipertensión ha evolucionado. Inicialmente se consideraron las cifras de presión arterial diastólica como mejor marcador de riesgo. Posteriormente, la publicación de diversos estudios señaló la utilidad de la presión del pulso como predictor de las enfermedades cardiovasculares, especialmente en los adultos de edad media y personas mayores<sup>126</sup>. El estudio Framingham<sup>189</sup> relaciona la presión

arterial sistólica, la diastólica y la presión del pulso con la edad, concluyendo que, en los individuos menores de 50 años, la presión arterial diastólica es el predictor de riesgo más importante, entre los 50 y 59 años, los tres componentes son igualmente valiosos y, a partir de los 60 años, la presión arterial diastólica tiene una asociación negativa y la presión del pulso supera a la presión arterial sistólica en la predicción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study<sup>190</sup>, en el cual se realizó un seguimiento durante 25 años a una población de varones y mujeres con una edad comprendida entre los 18 y 74 años, la presión del pulso fue el mejor predictor de riesgo cardiovascular y de todas las causas de mortalidad, por encima de la presión arterial sistólica y la presión arterial media, en todos los grupos de edad y sexo, incluidos los que tenían más de 60 años al inicio del estudio.

Los profesionales sanitarios siguen siendo reacios a recomendar modelos dietéticos con alto contenido en grasas monoinsaturadas como la DTM, especialmente en pacientes con sobrepeso/obesidad, ante el temor de que ello provoque en ellos un aumento del peso y del perímetro de cintura, incrementado el grado de obesidad (central y periférica). Por ello suelen decantarse por recomendar dietas tradicionales bajas en todo tipo de grasas. Ya que el 67,8 % de los participantes de nuestro estudio eran obesos ( $IMC \geq 30$ ), siendo la media de IMC de 31,35 Kg/m<sup>2</sup> y la del perímetro abdominal de 103,4 cm, los resultados obtenidos con los dos modelos dietéticos (DTM y DBG), ad-libitum, tras un año de intervención resultan tranquilizadores, ya que no se ha producido un aumento significativo ni del peso, ni del IMC ni del perímetro de cintura, aunque sí es cierto que en el grupo de DBG se originó un ligero descenso de estos tres parámetros antropométricos que no llegó a ser estadísticamente significativo. Por lo tanto, nuestros resultados se suman

a la creciente evidencia de que las dietas con alto contenido en grasas insaturadas (poli y monoinsaturadas), como la DTM, no elevan de forma significativa el peso corporal, ni el IMC ni el perímetro abdominal<sup>191 28 142</sup>.

Uno de los problemas más importantes de los ensayos clínicos de intervención dietética como el presente es conseguir un correcto cumplimiento de las recomendaciones, especialmente si se trata de personas adultas autónomas, que siguen una vida social normal; sin embargo, es este tipo de diseño el que nos permite una mayor y mejor aproximación a la vida real, ya que se lleva a cabo en personas que cocinan y comen en casa. El grado de adherencia a cada uno de los patrones dietéticos utilizados en el estudio (DTM y DBG) ha sido valorado mediante el empleo de dos cuestionarios, uno de 14 puntos para la DTM (Anexo 3), validado previamente para el estudio PREDIMED<sup>131</sup> y otro, de 9 puntos (Anexo 4), creado al efecto, para la DBG. Hemos podido comprobar que el grado de adherencia a ambos patrones dietéticos aumentó de forma significativa a lo largo del periodo de intervención (Tabla 10 y Figuras 13 y 14). Pensamos que esto es una prueba muy importante que nos permite afirmar que las recomendaciones dietéticas dadas a los pacientes han sido adecuadamente seguidas por ellos.

El tamaño muestral y la duración del estudio son dos limitaciones que hay que tener muy presentes a la hora de interpretar los resultados obtenidos, especialmente la ausencia de significación estadística en gran parte de los mismos. Muy probablemente un tiempo de intervención y seguimiento más prolongado y una muestra más amplia proporcionaría unas evidencias más sólidas.

Después de las múltiples publicaciones generadas a partir de los resultados del Estudio PREDIMED<sup>138</sup>, la DTM ha quedado suficientemente reivindicada como el modelo dietético ideal para mejorar la salud, tanto individual como colectiva.

Finalmente insistir en la necesidad de que las intervenciones dietéticas a realizar sobre pacientes concretos deben llevarse a cabo especialmente en el ámbito de la Atención Primaria, por personal sanitario adecuadamente entrenado y siempre en el contexto general de la promoción de hábitos de vida saludables.

## **8. CONCLUSIONES**

---

1. En pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, en situación de prevención primaria, el seguimiento durante 2,3 años de una dieta mediterránea en comparación con una dieta baja en grasas, produjo una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la hipertensión arterial (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica) del 56%, sin que este descenso llegara a ser estadísticamente significativo. Este efecto protector se debió fundamentalmente a la disminución en la incidencia de fibrilación auricular e ictus.
2. En pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, en situación de prevención primaria, el seguimiento durante un año de una dieta mediterránea en comparación con una dieta baja en grasas redujo de forma significativa los valores de presión arterial sistólica de consulta. La presión arterial diastólica de consulta descendió significativamente en ambos grupos.
3. Se observó una tendencia a la disminución de los valores de presión arterial ambulatoria en ambos grupos de intervención, que alcanzó la significación estadística para la presión arterial diastólica total y del periodo de actividad en el grupo de dieta baja en grasas y para la presión arterial sistólica y media del periodo de actividad en el grupo de dieta mediterránea. No se detectaron cambios significativos en las presiones arteriales ambulatorias en el grupo de dieta mediterránea con respecto al de dieta baja en grasas.

4. Se produjo un descenso del efecto de bata blanca en ambos grupos de intervención que fue significativo para la presión arterial sistólica en el grupo de dieta mediterránea y para la diastólica en el grupo de dieta baja en grasas. Hubo una disminución significativa del efecto de bata blanca de la presión arterial sistólica en el grupo de dieta mediterránea al compararlo con el grupo de dieta baja en grasas. Estos hallazgos se tradujeron en una reducción del fenómeno de bata blanca al año de seguimiento que no alcanzó la significación estadística.
5. Hubo un descenso de las presiones arteriales durante el sueño diurno (siesta) que se amortiguó durante el sueño nocturno, sin que este hecho fuera estadísticamente significativo. Los patrones de comportamiento de la presión arterial durante el sueño no se modificaron de forma significativa, sin embargo hubo un aumento de los dipper ligero al año de seguimiento en ambos grupos de intervención.
6. En ambos grupos de intervención disminuyeron los valores de frecuencia cardíaca de consulta y ambulatoria, alcanzado sólo la significación estadística para la frecuencia cardíaca de consulta en el grupo de dieta mediterránea en comparación con el de dieta baja en grasas.
7. La disminución de la presión del pulso de consulta fue significativamente mayor en el grupo de dieta mediterránea respecto al grupo de dieta baja en grasas. No se detectaron cambios estadísticamente significativos en las presiones de pulso ambulatorias en ninguno de los grupos de intervención.

8. El seguimiento durante un año de una dieta mediterránea en comparación con una dieta baja en grasas no generó un aumento significativo del grado de obesidad (central y periférica) en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular. Ambos patrones dietéticos redujeron el perímetro abdominal, aunque no de forma estadísticamente significativa



## **9. ÍNDICE DE TABLAS**

---

**Tabla 1.** Distribución eventos PREDIMED por número de eventos y tasa cruda por mil pacientes

**Tabla 2.** Recomendaciones para una correcta medición de la PA en consulta

**Tabla 3.** Valores de referencia para la medición de la PA.

**Tabla 4.** Técnica de medida de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

**Tabla 5.** Dispositivos MAPA validados por la AAMI-EUA, la BHS y la ESH

**Tabla 6.** Ventajas y desventajas de la MAPA

**Tabla 7.** Indicaciones y contraindicaciones de la MAPA

**Tabla 8.** Cambios relativos en pacientes con FA.

**Tabla 9.** Características basales de los pacientes por grupo de intervención para el objetivo primario del estudio

**Tabla 10.** Grado de adherencia a los patrones dietéticos de ambos grupos

**Tabla 11.** Incidencia de complicaciones cardiovasculares por grupos de intervención. Hazard Ratio (modelos crudo y ajustado por edad y sexo)

**Tabla 12.** Características basales de los pacientes por grupo de intervención para el objetivo secundario del estudio

**Tabla 13.** Características MAPA basal por cada grupo de intervención

**Tabla 14.** Características MAPA basal durante el Sueño Nocturno y Diurno por cada grupo de intervención

**Tabla 15.** Cambios en los datos antropométricos y presiones arteriales obtenidos en consulta (basal y anual) en el Grupo Dieta Baja en Grasas

**Tabla 16.** Cambios en los datos antropométricos y presiones arteriales obtenidos en consulta (basal y anual) en el Grupo Dieta Mediterránea.

**Tabla 17.** Cambios en los datos antropométricos y presiones arteriales obtenidos en consulta (basal y anual) por grupo de intervención.

**Tabla 18.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidos mediante MAPA (basal y anual) en el grupo de DBG

**Tabla 19.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidos mediante MAPA (basal y anual) en el grupo de DTM

**Tabla 20.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso, frecuencia cardiaca y efecto de bata blanca obtenidos mediante MAPA (basal y anual) por grupo de intervención

**Tabla 21.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño diurno en el grupo de DTM

**Tabla 22.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño diurno en el grupo de DBG

**Tabla 23.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño nocturno en el grupo de DTM

**Tabla 24.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño nocturno en el grupo de DBG

**Tabla 25.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño diurno por grupo de intervención

**Tabla 26.** Cambios en las presiones arteriales, presión del pulso y frecuencia cardiaca, obtenidas mediante MAPA (basal y anual), durante el sueño nocturno por grupo de intervención

## **10. ÍNDICE DE FIGURAS**

---

**Figura 1.** Componentes principales de la Dieta Mediterránea

**Figura 2.** Estratificación del riesgo CV total según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática

**Figura 3.** Gráfico obtenido de una Medición Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)

**Figura 4.** Imagen de Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial.

**Figura 5.** Fisiopatología de las arritmias cardíacas en el hipertenso

**Figura 6.** Correlación entre la regresión de HVI e incidencia acumulada de FA en pacientes hipertensos. Estudio PIUMA

**Figura 7.** Incidencia de Fibrilación Auricular por cada grupo. Hazard ratio cruda (95% IC) para el ensayo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), del 2003 al 2010

**Figura 8.** Distribución por sexo y edad de los pacientes incluidos en el estudio para la variable resultado principal

**Figura 9.** Distribución por edad para el sexo masculino en la fecha de inclusión para la variable resultado principal

**Figura 10.** Distribución por edad para el sexo femenino en la fecha de inclusión para la variable resultado principal

**Figura 11.** Tratamiento farmacológico antihipertensivo en la visita inicial para la variable resultado principal

**Figura 12.** Diagrama de Flujo

**Figura 13.** Adherencia a Dieta Mediterránea basal y anual

**Figura 14.** Evolución del grado de adherencia a DTM y DBG en cada grupo de intervención

**Figura 15.** Análisis de Supervivencia

**Figura 16.** Distribución por sexo y edad de los pacientes incluidos en el estudio para la variable resultado secundaria

**Figura 17.** Distribución por edad para el sexo masculino en la fecha de inclusión para la variable resultado secundaria

**Figura 18.** Distribución por edad para el sexo femenino en la fecha de inclusión para la variable resultado secundaria

**Figura 19.** Tratamiento farmacológico antihipertensivo en la visita inicial para la variable resultado secundaria

**Figura 20.** Fenómeno de Bata Blanca basal por grupo de intervención

**Figura 21.** Fenómeno de Bata Blanca anual por grupo de intervención

**Figura 22.** Patrones Nocturnos de presión arterial en la MAPA Basal

**Figura 23.** Patrones Nocturnos de presión arterial en el Grupo Dieta Mediterránea en MAPA Basal

**Figura 24.** Patrones Nocturnos de presión arterial en Grupo Dieta Baja en Grasas en MAPA Basal

**Figura 25.** Cambios en los Patrones Nocturnos de la presión arterial (basal y anual) en ambos grupos de intervención

## **11. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**



**AAMI-EUA:** Sociedad Americana de Instrumentación Médica

**AGM:** Ácidos Grasos Monoinsaturados

**AGS:** Ácidos Grasos Saturados

**AGP:** Ácido Grasos Poliinsaturados

**AHA:** American Hearth Association

**AMPA:** Automedida de la Presión Arterial

**Antag. Ca:** Antagonistas del Calcio

**APOA-2:** Apolipoproteína A2

**AOVE:** Aceite de Oliva Virgen Extra

**ARA-II:** Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

**AVC:** Accidente Vascular Cerebral

**BHS:** Sociedad Británica de Hipertensión

**CETP:** Proteína Plasmática de ésteres de Colesterol

**cHDL:** Colesterol de alta densidad

**CI:** Cardiopatía Isquémica

**COX-2:** Ciclooxygenasa 2

**CV:** Cardiovascular

**DBG:** Dieta Baja en Grasas

**DE:** Desviación Estándar

**DM:** Diabetes Mellitus

**DTM:** Dieta Mediterránea

**EAC:** Enfermedad del Aparato Circulatorio

**ECG:** Electrocardiograma

**ECV:** Enfermedad Cardiovascular

**EHS:** Sociedad Europea de Hipertensión

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**EVOO:** Extravirgen Olive Oil

**FA:** Fibrilación Auricular

**FAO:** Food and Agriculture Organization of the United Nations

**FBB:** Fenómeno de Bata Blanca

**FC:** Frecuencia Cardíaca

**FCa:** Frecuencia Cardíaca ambulatoria

**FD:** Función Diastólica

**FR:** Factores de Riesgo

**FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular

**FS:** Función Sistólica

**HBB:** Hipertensión de Bata Blanca

**HOMA:** Homeostasis Model Assessment

**HR:** Hazard Ratio

**HTA:** Hipertensión Arterial

**HVI:** Hipertrofia Ventricular Izquierda

**IC:** Insuficiencia Cardíaca

**ICAM-1:** Intercelular Adhesion Molecule-1

**IECAs:** Inhibidores de la Enzima Covertidora de Angiotensina

**IFM:** Índice de Funcionamiento Miocárdico o Índice de Tei

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**LDL:** Lipoproteínas de baja Densidad

**MAPA:** Medición Ambulatoria de la Presión Arterial

**mmHg:** milímetros de mercurio

**MONICA:** Monitoring Trends and Determinations in Cardiovascular Disease

**MVI:** Masa Ventricular Izquierda

**NYHA:** New York HerathAssociation

**PA:** Presión Arterial

**PAa:** Presión Arterial ambulatoria

**PAC:** Presión Arterial de consulta

**PAD:** Presión Arterial Diastólica

**PADa:** Presión Arterial Diastólica ambulatoria

**PADc:** Presión Arterial diastólica de consulta

**PAMa:** Presión Arterial Media ambulatoria

**PAS:** Presión Arterial Sistólica

**PASa:** Presión Arterial Sistólica ambulatoria

**PASc:** Presión Arterial Sistólica de consulta

**PREDIMED:** PREvención con Dieta MEDiterránea

**RCV:** Riesgo Cardiovascular

**REGICOR:** REgistro Girona del CORazón

**SAOS:** Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

**SCORE:** Systematic Coronary Risk Evaluation

**SD:** SueñoDiurno

**SN:** Sueño Nocturno

**spm:** Sístoles por minuto

**TCF7L2:** Factor de Transcripción 7 Like-2

**VCAM-1:** Vascular CellAdhesion Molecule-1

## **12. ANEXOS**

---

## ANEXO 1

### Aprobación y Autorización del Estudio por el Comité de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla



Distrito Sanitario A.P. Sevilla  
Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

#### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

**D<sup>a</sup> Herminia Sánchez Monteseirín**, Presidenta de la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla.

#### CERTIFICA

Que este Comité, según consta en el Acta de la reunión celebrada el día 28 de abril de 2010, ha examinado la Memoria del Proyecto de Investigación titulado **“Eficacia de una dieta mediterránea en la prevención primaria de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular”**, cuyo investigador principal del Distrito es **D. José Lapetra Peralta**.

#### HACIENDO CONSTAR

Que el estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra institución para investigación en humanos, y que éstas se adaptan a los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y al RD 711/2002.

Los objetivos planteados son pertinentes y de interés y la metodología propuesta es adecuada. La dedicación, experiencia y competencia del investigador principal, la composición del equipo investigador y los medios de que dispone son de garantía para la culminación del estudio.

Por todo ello, esta Comisión ha resuelto **APROBAR Y AUTORIZAR** la realización del proyecto.

Lo que firmo en Sevilla, a 5 de mayo de 2010

Fdo. D<sup>a</sup> Herminia Sánchez Monteseirín

## ANEXO 2

### Información al Paciente y Consentimiento Informado

#### INFORMACION AL PACIENTE

**TÍTULO DEL PROYECTO: EFICACIA DE UNA DIETA MEDITERRANEA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR.**

**Centro (s) Participante (s) e Investigador (es) Principal (es):**

*Centros de Salud del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla.*

*Dr. José Lapetra Peralta y Dr. Jesús M. Lozano Rodríguez (Investigadores Principales)*

#### **Objetivos**

1) Estudiar el efecto de una dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas, sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca fibrilación auricular, ictus y cardiopatía isquémica en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, que reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo y que aún no han presentado ninguna manifestación clínica de enfermedad del aparato circulatorio y no tienen fibrilación auricular.

2) Conocer la influencia de una dieta mediterránea en este grupo de pacientes, en comparación con una dieta baja en grasas, sobre la presiones arteriales de consulta y ambulatorias, el efecto de bata blanca, el comportamiento de la presión arterial durante el sueño, la frecuencia cardíaca y la presión del pulso.

#### **Metodología empleada y desarrollo del estudio**

En este estudio participan varios Centros de Salud de Sevilla capital y se pretende incluir un total de 180 pacientes hipertensos, en tratamiento con medicamentos antihipertensivos y que aún no hayan presentado síntomas de enfermedad del aparato circulatorio (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca) ni tengan una fibrilación auricular.

El estudio tiene una duración de 3 años. Todos los participantes serán seguidos al menos durante 2 años tras su aceptación de participar en el mismo.

Antes de incluirle en el estudio se le harán una serie de preguntas sobre sus antecedentes personales y familiares, su estado de salud, el tipo de dieta que hace habitualmente y su predisposición a modificar sus hábitos alimenticios. Se le someterá a una exploración física completa, un electrocardiograma y se le tomarán muestras de sangre (extracción de unos 40 ml) y orina. Se le informará por escrito del resultado de todas las pruebas practicadas.

Una vez incluido en el estudio:

- Se completará la historia clínica y se le pasará una encuesta para conocer algunos aspectos de su dieta.
- Durante todo el tiempo que dure el estudio se le aconsejará sobre el tipo de dieta que deberá seguir y cada 3 meses se le insistirá sobre dicha dieta.
- Una vez al año se le preguntará sobre determinados problemas de salud que haya podido tener y se le repetirá una exploración física completa. Se le volverán a tomar muestras de sangre (extracción de unos 40 ml) y orina. También se le realizará un electrocardiograma. Se le informará por escrito del resultado de todas las pruebas practicadas.
- Se le hará una prueba denominada Monitorización Ambulatoria de la Presión arterial (MAPA), la cual es muy útil para saber si su presión arterial está bien o mal controlada y si precisa realizar modificaciones en el tratamiento para su hipertensión. Dicha prueba consiste en colocarle un manguito enrollado en su brazo, exactamente igual que cuando se le toma la presión en la consulta, pero programado para realizarle tomas de tensión a

lo largo de las 24 horas de un día completo. Se le explicará de forma clara el mecanismo de funcionamiento del aparato y cómo manejarse con él durante ese día para que pueda hacer su vida completamente normal. Al día siguiente entregará el aparato en nuestra consulta a una de nuestras enfermeras y se le enviará a su domicilio un informe completo con los resultados de la prueba, el cual deberá entregar a su médico de familia para que le haga las recomendaciones sobre tratamiento y prevención que considere oportunas. Esta prueba no implica ningún riesgo para su salud y es completamente indolora. Sólo en casos muy excepcionales puede aparecer en algunos pacientes más sensibles una pequeña equimosis en la zona del brazo que se ha elegido para colocarlo. Esta exploración se repetiría una vez al año. Todo esto quedará registrado en su historia clínica y se le volverá a informar a usted y a su médico de familia de todos los resultados, con las oportunas recomendaciones que fueran necesarias para mejorar su salud.

- Una parte de las muestras de sangre y orina que se le tomen serán convenientemente almacenadas y congeladas para poder llevar a cabo en un futuro análisis adicionales relacionados con el objetivo del estudio. En todo momento se garantizará la privacidad y la confidencialidad de la persona y de los datos.

### **Intervención**

En este proyecto se pretende evaluar el efecto de una dieta tipo mediterráneo frente a una dieta baja en grasas que es la recomendada habitualmente. La mitad de los participantes recibirá consejo dietético para reducir globalmente el consumo de todo tipo de grasas y a la otra mitad se les darán recomendaciones para seguir una dieta de tipo mediterráneo, caracterizada por un alto consumo de cereales, frutas, verduras y legumbres, así como el empleo del aceite de oliva como fuente principal de grasa, un consumo moderado de pescado, pollo, leche y productos lácteos, bajo consumo de carne y productos derivados y consumo moderado de vino. El entrar dentro de uno u otro grupo será por azar. No se le administrará ningún fármaco específico, ni se le modificará el tratamiento que usted toma normalmente. Si a lo largo del estudio fueran necesarias modificaciones en su tratamiento habitual, estas serán realizadas por el/los médico/s que le atienden habitualmente.

### **Beneficios y riesgos**

Su participación en el estudio le puede ayudar a tener más información sobre su estado de salud, los factores de riesgo cardiovascular y los hábitos de vida saludables. También es posible que usted no obtenga ningún beneficio directo por participar en el estudio. No obstante, es probable que parte de la información que se consiga pueda beneficiar en un futuro a otros pacientes y contribuya a conocer y entender mejor el efecto de la dieta sobre las enfermedades del aparato circulatorio relacionadas con la hipertensión arterial.

Su participación en el estudio no implica ningún riesgo para su salud ya que la cantidad de sangre obtenida en la extracción será ligeramente superior a la cantidad extraída al realizar una analítica completa. La extracción de la muestra de sangre puede dar lugar a una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma que desaparecerá en pocos días. Más raramente puede provocar un mareo transitorio.

### **Acontecimientos adversos**

Al no tratarse de un estudio con fármacos, no se prevé ningún efecto adverso, salvo alguna improbable reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes característicos de la dieta mediterránea, tales como aceite de oliva, frutos secos, frutas, verduras y legumbres, los cuales seguramente usted ya habrá consumido más de una vez.

### **Voluntariedad**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que en cualquier momento puede retirarse del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que se vaya a ver afectada la relación con su equipo médico habitual.

### **Confidencialidad**

Todos los datos recogidos sobre su participación en este estudio serán considerados como confidenciales. Sus datos clínicos que se obtengan del estudio le serán comunicados mediante informe escrito para que los ponga en conocimiento de su médico de familia. Los resultados serán analizados por grupos o subgrupos de investigadores. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio. En las listas de trabajo no constará su nombre y sólo constará el número que se le haya asignado en el estudio. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica, se mantendrá su personalidad en el anonimato.

Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a las pautas establecidas en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 y el RD 994/99. Se informará, tal como prevé el artículo 5 de la Ley Orgánica 5/1992 sobre la Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal, de que éstos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que asisten a los participantes en estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales. La responsabilidad del fichero global corresponde al Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla (Servicio Andaluz de Salud). La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos establecidos en el protocolo del estudio.

### **Compensación**

No está prevista ningún tipo de compensación económica.

### **Investigadores del estudio**

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de hacérselo saber a los miembros del equipo investigador (Dr. Lapetra, Dr. Lozano, Dr. Santos, Dr. García de la Corte, Dra. Leticia Miró, Marta Leal, Elena Martínez y Lidia Mellado). Teléfonos de contacto: 955001856, 955001858 y 666550696.

Correos electrónicos:

- jose.lapetra.sspa@juntadeandalucia.es
- jmlozano27@gmail.com

Si una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar el Consentimiento Informado que se adjunta.

**El presente estudio ha sido aprobado y autorizado por el Comité de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla.**



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **TÍTULO DEL PROYECTO: EFICACIA DE UNA DIETA MEDITERRANEA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR.**

**Centro (s) Participante (s) e Investigador (es) Principal (es):**

*Centros de Salud del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla.*

*Dr. José Lapetra Peralta y Dr. Jesús M. Lozano Rodríguez (Investigadores Principales)*

Yo,.....  
(Nombre y Apellidos)

- He leído la información que acompaña a este consentimiento.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 y el RD 994/99.
- Se me ha informado que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo (Sí/No) ser informado de aquellos datos de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud.

He hablado con.....  
(Nombre del Investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Doy libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado: **“EFICACIA DE UNA DIETA MEDITERRANEA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR”**

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Participante

## ANEXO 3

### Encuesta para la Valoración del Grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea

| Nº | Pregunta   | Modo de Valoración   | Puntos |
|----|--|--|--------|
| 1  | ¿Usa el <b>aceite de oliva</b> como principal grasa para cocinar?  | Sí = 1 punto   |        |
| 2  | ¿Cuánto <b>aceite de oliva</b> consume en total <b>al día</b> (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc...)?  | 4 ó más cucharadas = 1 punto                                 |        |
| 3  | ¿Cuántas raciones de <b>verduras</b> u <b>hortalizas</b> consume <b>al día</b> (1 ración = 200 g. Las guarniciones o acompañamientos = ½ ración)?  | 2 ó más (al menos 1 de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto |        |
| 4  | ¿Cuántas piezas de <b>fruta</b> (incluyendo zumo natural) consume <b>al día</b> ?  | 3 ó más = 1 punto  |        |
| 5  | ¿Cuántas raciones de <b>carnes rojas, hamburguesas, salchichas</b> o <b>embutidos</b> consume <b>al día</b> (1 ración = 100-150 g)?  | Menos de 1 = 1 punto   |        |
| 6  | ¿Cuántas raciones de <b>mantequilla, margarina</b> o <b>nata</b> consume <b>al día</b> (porción individual = 12 g)?  | Menos de 1 = 1 punto   |        |
| 7  | ¿Cuántas <b>bebidas carbonatadas</b> y/o <b>azucaradas</b> (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume <b>al día</b> ?   | Menos de 1 = 1 punto   |        |
| 8  | ¿Bebe <b>vino</b> ? ¿Cuánto consume <b>a la semana</b> ?   | 7 ó más vasos = 1 punto                                      |        |
| 9  | ¿Cuántas raciones de <b>legumbres</b> consume <b>a la semana</b> (1 plato o ración = 150 g) ?  | 3 ó más = 1 punto  |        |
| 10 | ¿Cuántas raciones de <b>pescado/mariscos</b> consume <b>a la semana</b> (1 plato, pieza o ración = 100-150 g de pescado ó 4-5 piezas ó 200 g de marisco)?  | 3 ó más = 1 punto  |        |
| 11 | ¿Cuántas veces consume <b>repostería comercial</b> (no casera, como: galletas, flanes, dulces, bollería, pasteles) <b>a la semana</b> ?  | Menos de 2 = 1 punto   |        |
| 12 | ¿Cuántas veces consume <b>frutos secos</b> <b>a la semana</b> (1 ración = 30 g) ?  | 3 ó más = 1 punto  |        |
| 13 | ¿Consume <b>preferentemente carne de pollo, pavo</b> o <b>conejo</b> en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo, pavo o conejo: 1 pieza o ración de 100-150 g)?                                 | Sí = 1 punto   |        |
| 14 | ¿Cuántas veces <b>a la semana</b> consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva ( <b>sofrito</b> ) ? | 2 ó más = 1 punto  |        |
|    |  | <b>Puntuación Total<sup>1</sup></b>                          |        |
|    | <b>Resultado Final<sup>2</sup></b>   |  |        |

<sup>1</sup> Puntuación total: sumar todos los puntos obtenidos (columna derecha)

<sup>2</sup> A cumplimentar por el Equipo Investigador

## ANEXO 4

### Encuesta para la Valoración del Grado de Adherencia a la Dieta Baja en Grasas

**PACIENTE:**

**CÓDIGO:**                      **VISITA N°:**                      **FECHA:**    /    /20

Vamos a preguntarle por lo que ha comido a lo largo de las últimas semanas para valorar cómo está llevando la dieta propuesta en el estudio

| Nº          | PREGUNTA  | VALORACIÓN                    | PUNTOS |
|-------------|---|-------------------------------|--------|
| <b>BD 1</b> | ¿Cuántas cucharadas soperas de <b>aceite</b> toma al día, incluyendo para freír, cocinar, aliñar y en comidas fuera de casa?<br>(1 cucharada: 10 ml)  | 3 ó menos = 1                 | (BD 1) |
| <b>BD 2</b> | ¿ <b>Retira la grasa</b> visible o la piel de las carnes de pollo, cerdo, cordero o ternera, antes de cocinarlas, y desgrasa los caldos y platos antes de consumirlos?  | Sí = 1                        | (BD 2) |
| <b>BD 3</b> | ¿Cuántas raciones de <b>carnes grasas</b> (lomo alto, costillas, chuletas, falda, cuello, alitas, etc.), <b>hamburguesas</b> o carnes picadas comerciales, <b>vísceras</b> , precocinados, salchichas o <b>embutidos</b> consume a la semana? (ración de carne: 100 g; ración de embutidos: 30 g) | 1 ó menos = 1                 | (BD 3) |
| <b>BD 4</b> | ¿Cuántas raciones de <b>mantequilla</b> , <b>margarina</b> , <b>mantecas</b> , mayonesas, helados cremosos o nata consume a la semana?(ración grasa de untar: 12 g; ración de helado: 100 g)  | 1 ó menos = 1                 | (BD 4) |
| <b>BD 5</b> | ¿Consume sólo <b>lácteos bajos en grasa</b> (leche y yogures desnatados, requesón, queso fresco, queso fresco bajo en grasa, leche evaporada)?  | Sí = 1<br>No toma lácteos = 1 | (BD 5) |
| <b>BD 6</b> | ¿ <b>Cocina</b> los arroces, pasta, patatas o legumbres sin embutidos ni sofritos, ni panceta, tocino, carnes grasas (cerdo, cordero, ternera: costilla, cuello, falda, etc.)?  | 2 ó menos = 1                 | (BD 6) |
| <b>BD 7</b> | ¿Cuántas veces a la semana consume <b>pescado azul</b> o <b>conservas en aceite</b> (de pescados y mariscos)?   | 1 ó menos = 1                 | (BD 7) |
| <b>BD 8</b> | ¿Cuántas raciones de <b>bollería</b> consume a la semana: galletas, croissant, donuts, dulces, pasteles, tartas, etc.? (1 ración de bollería: 80 g; 1 ración de galletas: 6 unidades = 40 g)  | 1 ó menos = 1                 | (BD 8) |
| <b>BD 9</b> | ¿Cuántas veces a la semana toma <b>frutos secos</b> , patatas chips u otros aperitivos fritos?  | 1 ó menos = 1                 | (BD 9) |
|             | <b>RESULTADO GRADO DE ADHERENCIA A LA DIETA PROPUESTA:</b> (valoración sobre 9)   | <b>TOTAL PUNTUACIÓN</b>       | /9     |

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PARA EL SIGUIENTE TRIMESTRE (OBJETIVOS):

- 1º.
- 2º.
- 3º.

## ANEXO 5

### Hoja de Recogida de Datos

ID:

Nº HISTORIA:

FECHA:

Dr.

NOMBRE:

APELLIDOS:

EDAD:

DIRECCIÓN:

|                     |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>CÓDIGO</b>       |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>MAPA INICIAL</b> |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>MAPA ANUAL</b>   |  |  |  |  |  |  |  |

#### DATOS ANTROPOMÉTRICOS

|        |  |
|--------|--|
| TALLA: |  |
| PESO   |  |
| IMC:   |  |

|             | 1ª MAPA | 1ª AMPA | 2ª MAPA | 2ª AMPA | 3ª MAPA | 3ª AMPA |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>PAS</b>  |         |         |         |         |         |         |
| <b>PAD</b>  |         |         |         |         |         |         |
| <b>FR C</b> |         |         |         |         |         |         |

**MEDIA:**

**HORAS DE SUEÑO NOCTURNAS:**

○ **COMIENZO:**

○ **FIN:**

**HORAS DE SIESTA:**

○ **COMIENZO:**

○ **FIN:**

**MEDIA:**

**BRAZO DOMINANTE:**

|                        |  |  |  |
|------------------------|--|--|--|
| <b>PRIMERA</b>         |  |  |  |
| <b>SEGUNDA</b>         |  |  |  |
| <b>TERCERA</b>         |  |  |  |
| <b>BRAZO CONTRARIO</b> |  |  |  |

| MEDICACIÓN | HORARIO |
|------------|---------|
|            |         |
|            |         |
|            |         |
|            |         |
|            |         |
|            |         |
|            |         |

**SI TIENE ALGUNA DUDA O PROBLEMA PUEDE LLAMAR AL:**

**Dr. Jesús Manuel Lozano Rodríguez**  
(616436848)

**Dr. Francisco José García de la Corte**  
(669048185)

## ANEXO 6

Dispositivo de AMPA (OMRON 705-CP) empleado en el estudio



## ANEXO 7

Dispositivo de MAPA (SpaceLabs 90217) empleado en el estudio



## ANEXO 8

### Instrucciones a los pacientes para la realización de la MAPA

#### **Información general sobre la MAPA:**

La Monitorización ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) es una técnica que consiste en medir repetidamente la Tensión Arterial de una persona durante sus actividades habituales y durante el sueño.

Para ello, se utiliza un monitor, un manguito en el brazo y un tubo de goma que los conecta a ambos. El monitor se pone en marcha automáticamente, según el ritmo que se le haya programado, y en este momento se inflará el manguito. A continuación comenzará a desinflarse lentamente, y a partir de entonces se estará midiendo la tensión arterial, hasta que se haya desinflado por completo.

Las medidas obtenidas se almacenan en la memoria del monitor y se recuperan a través de un ordenador personal.

#### **Consejos generales para la monitorización:**

1. Durante el día de la monitorización, realice todas sus actividades habituales, pero no practique actividades deportivas con el equipo colocado (los resultados pueden ser poco exactos). Puede caminar rápido o realizar esfuerzos, anotándolos en el diario.
2. No olvide tomar todas las medicinas que le ha indicado su médico, incluidas las que utilice para controlar la presión arterial. Debe anotar en la hoja de recogida de datos, el horario de toma de cada una de ellas.

#### **Ritmo de las medidas:**

**Periodo diurno:** cada 20 minutos (7:00:00 a 0:00:00 horas)

**Periodo nocturno:** cada 30 minutos (0:00:00 a 7:00:00 horas)

Es posible que pocos minutos después de terminar una medida vuelva a ponerse en marcha para hacer otra. Es normal que esto pueda ocurrir varias veces en el día, y se debe a que el equipo repite automáticamente todas las tomas que por algún motivo han resultado fallidas.

#### **Durante las medidas, recuerde lo siguiente:**

1. Es muy importante que se quede quieto y sin hablar cada vez que se hace una medida. Si está de pie, manténgase parado, con los brazos extendidos. Si está sentado, deje los brazos relajados, apoyados sobre las piernas o sobre alguna superficie.
2. Recuerde que el manguito debe estar colocado en la mitad del brazo, con la salida del tubo hacia arriba. Si se afloja, colóquelo bien y apriételo un poco.
3. Mientras esté acostado, puede dejar el monitor colgado de la cabecera de la cama, o debajo de la almohada.
4. Compruebe de vez en cuando que la conexión del tubo al monitor está suficientemente apretada, para evitar fugas de aire, pero no fuerce la rosca. Asegúrese de que el tubo no esté doblado o acodado.

#### **Periodos de sueño**

Anote en la hoja de recogida de datos la hora en la que se acuesta y se levanta, tanto en la siesta (si la duerme) como de noche.

#### **Fármacos**

Si toma algún medicamento el día de la monitorización, anote su nombre en la hoja de datos y a qué hora lo ha tomado.



## **13. BIBLIOGRAFÍA**

---



---

<sup>1</sup> Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 2002; 288: 2569-78.

<sup>2</sup> Albbagh LG. Crete: a case study of an underdeveloped área. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1953.

<sup>3</sup> Keys A, Menotti A, Karoven MI. The diet and the 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol. 1986; 124: 903-15.

<sup>4</sup> Ros, E. , Dieta mediterránea y enfermedad cardiovascular. Hipertensión. 2008;25(1):9-15.

<sup>5</sup> Menotti A, Keys A, Kromhout D, Nissinen A, Blackburn H, Fidanza F, et al. Twenty-five year mortality from coronary heart disease and its prediction in five cohorts of middle- age men in Finland, the Netherlands and Italy. Prev Med. 1990;19:270-8.

<sup>6</sup> Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Bu- zina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. Arch Intern Med. 1995;155:381-6.

<sup>7</sup> WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): major international collaboration. J Clin Epidemiol. 1988;41:105-14.

---

<sup>8</sup> Rozin P, Rischler C, Imada S, Sarubin A, Wrzesniewski A. Attitudes to food and the role of food in life in the USA, Japan, Flemish Belgium and France: Possible implications for the diet-health debate. *Appetite*. 1999;13:163–80.

<sup>9</sup> De Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, De Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: Two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res*. 2002;54:503–15.

<sup>10</sup> Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, et al. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.

<sup>11</sup> Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesa M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health* 1998;52:707-15.

<sup>12</sup> Alemany M. , Concepto de dieta mediterránea: ¿ un grupo de alimentos saludables, una dieta o una panacea publicitaria?. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136(13):594-9.

<sup>13</sup> Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr*. 2001; 4:1399-402.

---

<sup>14</sup> Ferro-Luzzi A, Sette S. The Mediterranean diet: An attempt to define its present and past composition. *Eur J Clin Nutr*. 1989;43:13–29.

<sup>15</sup> Moreno LA, Sarría A, Popkin BM. The nutrition transition in Spain: A European Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:992–1003.

<sup>16</sup> Hu FB. The Mediterranean diet and mortality—Olive oil and beyond. *N Eng J Med*. 2003;348:2595–6.

<sup>17</sup> Pieniak Z, Verbeke W, Perez-Cueto F, Brunso K, De Henauw S. Fish consumption and its motives in households with versus without self-reported medical history of CVD: A consumer survey from five European countries. *BMC Publ Health*. 2008; 8:306.

<sup>18</sup> Knuops KT, De Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. The HALE Project. *JAMA* 2004;292:1433-9.

<sup>19</sup> Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean Diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.

<sup>20</sup> Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence about benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1189-96.

---

<sup>21</sup> Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. Clin Nutr 2004; 23: 1113-1121.

<sup>22</sup> Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effects of a traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein oxidation. A randomized controlled trial. Arch Intern Med 2007; 167:1195-1203.

<sup>23</sup> Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. JAMA 2004; 292: 1440-46.

<sup>24</sup> Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status. Arch Intern Med 2008; 168(22):2449-58.

<sup>25</sup> De Lorgeril M, Salen P, Martin JP, Monjaud I, Delaye J, Nicos M. Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99: 779-85.

<sup>26</sup> Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single blind trial. Lancet 2002; 360: 1455-61.

---

<sup>27</sup> Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al, for the PREDIMED Study Investigators. Cohort Profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2010; 1-9.

<sup>28</sup> Estruch R, Martínez-González M, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al, for the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11.

<sup>29</sup> Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010; 1-9 .

<sup>30</sup> Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators : Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 :1279-90.

<sup>31</sup> Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al; PREDIMED Study Investigators : Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008 ;168 : 2449 - 58.

<sup>32</sup> Guxens M, Fitó M, Martínez-Gonzalez MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Vinyoles E. Hypertensive Status and Lipoprotein Oxidation in an Elderly Population at High Cardiovascular Risk. *American Journal of Hypertension*. January 2009; 22: 68-73.

---

<sup>33</sup> Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R, et al. Effect of a Traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein Oxidation. A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1195-1203.

<sup>34</sup> Estruch R, Camafort M : Dieta Mediterránea y perfil lipídico plasmático. *Rev Esp Cardiol* 2015 ;68:279-81.

<sup>35</sup> Konstantinidou V, Ruiz LA, OrdovásJM : Personalized nutrition and cardiovascular disease prevention: From Framingham to PREDIMED. *Adv Nutr*. 2014 ; 5 :368S-71S.

<sup>36</sup> Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013 ; 36 :3803-11.

<sup>37</sup> Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.

<sup>38</sup> Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129–34.

---

<sup>39</sup> Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists?

Kidney Int 2010;77:194–200.

<sup>40</sup> Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al, on behalf of theMORGAMProject. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension 2012;60: 1117–23.

<sup>41</sup> De la Sierra A. Valor de la presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular. MedClin (Barc). 2006;126:384-8.

<sup>42</sup> Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain.J Hypertens. 2002;20:2157-64.

<sup>43</sup> Villar F, Banegas JR, Donado JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: SEA; 2007.

<sup>44</sup> Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del Estudio Controlpres 2003. Hipertension 2005; 22 (1): 5-14.

---

<sup>45</sup> Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003;289:2363–69.

<sup>46</sup> Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz JJ, de Andrés B, del Rey, J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. Med Clin (Barc) 1999; 112(13):489-94.

<sup>47</sup> Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987–1003.

<sup>48</sup> D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743–53.

<sup>49</sup> Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ 2008;336:1475–82.

<sup>50</sup> Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008;118:2243–51.



---

<sup>51</sup> Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1209–27.

<sup>52</sup> Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.

<sup>53</sup> O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-48.

<sup>54</sup> Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–14.

<sup>55</sup> Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–92.

<sup>56</sup> Beevers G, Lip G, O'Brien E. ABC of hypertension. Part II. Conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1043-7.

---

<sup>57</sup> Keary L, Atkins N, Molloy E, Mee F, O'Brien E. Terminal digit preference and heaping in blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1998;12:787-8.

<sup>58</sup> Staessen J, O'Brien E. Development of diagnostic thresholds for automated measurement of blood pressures in adults. *Blood Press Monit* 1999;4:127-36.

<sup>59</sup> Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-98.

<sup>60</sup> Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24:52-8.

<sup>61</sup> Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715-25.

<sup>62</sup> Pickering TG, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368-74.

<sup>63</sup> Martinez-Lopez MA. Medición de la presión arterial en el domicilio. *Med Clin (Barc)* 2006; 126:105-9.

---

<sup>64</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano Get al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.

<sup>65</sup> Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure.Hypertension 2000; 35: 844-851.

<sup>66</sup> Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Revista Española Cardiología 2013;66(10):880.e1-880.e64.

<sup>67</sup> Marín R, Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. MedicinaClínica (Barc). 2005;125(1):24-34.

<sup>68</sup> Palatini P, Frigo G, Bertolo O, Roman E, Da Corta R, Winnicki M. Validation of the A&D TM-2430 device for ambulatory blood pressure monitoring and evaluation of performance according to subjects' characteristics. Blood Press Monit 1998;3:255-60.

<sup>69</sup> Yip GW, So HK, Li AM, Tomlinson B, Wong SN, Sung RY. Validation of A&D TM-2430 upper-arm blood pressure monitor for ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents, according to the British Hypertension Society protocol. Blood Press Monit 2012;17(2):76-9.

---

<sup>70</sup> Friz HP, Sega R, Facchetti R, Primit L, Beltrame L, Bombelli M. Accuracy evaluation of the 'Cardiette BP one' ambulatory blood pressure monitor Blood Press Monit 2008;13:107-110.

<sup>71</sup> Bramlage P, Deutsch C, Krüger R, Wolf A, Müller P, Zwingers T, et al. Validation of the custo screen 400 ambulatory blood pressure-monitoring device according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. Vasc Health Risk Manag 2014;10:303-9.

<sup>72</sup> Weiß W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the Mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. Blood Press Monit 2010;15:225-8.

<sup>73</sup> Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol. Blood Press Monit. 1998;3:363-8.

<sup>74</sup> Koudryavtcev SA, Lazarev VM. Validation of the BPLab® 24-hour blood pressure monitoring system according to the European standard BS EN 1060-4:2004 and British Hypertension Society protocol. Medical Devices: Evidence and Research 2011;4:193-6.

<sup>75</sup> O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the Spacelabs 90207 determined by to the British Hypertension Society Protocol. J Hypertens 1991;9(suppl 5):S25-S31.

---

<sup>76</sup> Baumgart P, Kamp J. Accuracy of the Spacelabs Medical 90217 ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit* 1998;3:303-7.

<sup>77</sup> De Greeff A, Shennan AH. Validation of Spacelabs 90227 OnTrak upper arm blood pressure monitor, for clinical use, according to the European Society of Hypertension International Protocol 2010 and the British Hypertension Society Protocol (consultado 9 Sept 2015). Disponible: ESH-IP 2010 and BHS Validation of Spacelabs 90227 OnTrak.

<sup>78</sup> Goodwin J, Bilous M, Winship S, Finn P, Jones SC. Validation of the Oscar 2 oscillometric 24-h ambulatory blood pressure monitor according to the British Hypertension Society protocol *Blood Pressure Monitoring* 2007;12:113-7.

<sup>79</sup> Nemeth Z, Moczar K, Deak G. Evaluation of the Tensioday ambulatory blood pressure monitor according to the the protocols of the British Hypertension society and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit* 2002;7:191-7.

<sup>80</sup> Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev CardiovascTher*. 2009 Jun;7(6):599-605..

<sup>81</sup> O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68.

---

<sup>82</sup> Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.

<sup>83</sup> Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2008;26: 1290–9.

<sup>84</sup> Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and causespecific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008;51:55–61.

<sup>85</sup> Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012;30:1289–99.

<sup>86</sup> Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on ambulatory monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. Circulation 1997;95:1464-70.

<sup>87</sup> Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension 2011;57:3–10.

<sup>88</sup> Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA.

---

Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–53.

<sup>89</sup> Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325–32.

<sup>90</sup> Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory bloodpressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090–8.

<sup>91</sup> Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professionals and Public Education of The American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-61.

<sup>92</sup> Méndez J, Suárez C, Gabriel R. Presión arterial y reacción de alerta, posibles mecanismos y significado. *Hipertensión* 1998;8:54-65.

<sup>93</sup> Hernández del Rey R, Armario P. Hipertensión arterial de bata blanca o clínica aislada. *Hipertensión* 2003;20:305-14.

<sup>94</sup> Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and

---

daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. Hypertension 1998;31:1185–9.

<sup>95</sup> Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic («white coat») hypertension. J Hypertens. 2001;19:1015-20.

<sup>96</sup> Martínez MA, Moreno A, Aguirre de Cárcer, Cabrera R, Rocha R, Torre A, et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. J Hypertens. 2001;19:319-26.

<sup>97</sup> Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846-53.

<sup>98</sup> Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. Hypertension 2005;45:203-8.

<sup>99</sup> Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. J Hypertens 2009;27:1672–1678.

<sup>100</sup> Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and heart. J Human Hypertens 2000; 14: 597-604.



---

<sup>101</sup> Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacrétaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (2): 106-13.

<sup>102</sup> Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209-16.

<sup>103</sup> Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients > 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 54-58.

<sup>104</sup> Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. Independent determinants of the Tei index in hypertensive patients with preserved left ventricular systolic function. *Int Heart J* 2009; 50 (3): 331-40.

<sup>105</sup> Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.

<sup>106</sup> Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-56.

---

<sup>107</sup> Aldamiz-Echevarría, Iraurgi B. Fistera. Guías clínicas: Insuficiencia cardiaca: tratamiento y seguimiento. [consultado 13 Jun 2015]. Disponible en: [www.fistera.com/guias2/icc.htm](http://www.fistera.com/guias2/icc.htm).

<sup>108</sup> Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol 2008; 61 (12): 1329e.1-1329e.70.

<sup>109</sup> Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002;4:361-71.

<sup>110</sup> Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. J. Hypertens 2008;26:1477–86.

<sup>111</sup> Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887–98.

<sup>112</sup> Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. Hypertension 2003; 41: 218-23.

---

<sup>113</sup> Fuster V. Atrial fibrillation: an epidemiologic, scientific, and clinical challenge. *Nature Clinical Practice*. 2005;2:225.

<sup>114</sup> Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes M, Gersh BJ. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *ProgCardiovasc Dis*. 2005; 48:1-8.

<sup>115</sup> Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–17.

<sup>116</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Grupo de trabajo para el manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *RevEspCardiol*. 2010;63:1483.e1-e83.

<sup>117</sup> Barrios-Alonso V, De La Figuera-Von Wichmann M, Coca-Payeras A. Prevención de la fibrilación auricular en el paciente hipertenso. *MedClin (Barc)* 2007; 128 (4): 148-54.

<sup>118</sup> Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001;161:272-6.

---

<sup>119</sup> Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens*. 2001;19:167-77.

<sup>120</sup> Wachtell K, Horneftam B, Letho M, Slotwimer DJ, Gerdtz E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am CollCardiol*. 2005;45:705-11.

<sup>121</sup> Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242-48.

<sup>122</sup> Alves-Cabrato L, García-Gil M, Comas-Cufí M, Ponjoan A, Martí R, Parramon D, et al. A RiskFunctionFrom and ForClinicalPractice. *Hypertension*. 2015;65:1180-6.

<sup>123</sup> Martínez-González MA, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Extravirgin Olive Oil Consumption Reduces Risk of Atrial Fibrillation. The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea). *Circulation* 2014; 130: 18-26.

<sup>124</sup> McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 144:1-8.

---

<sup>125</sup> Hurst JW, Alexander RW. Use of the New York Association's classification of cardiovascular disease as part of patient's complete Problem List. Clin Cardiol 1999; 22: 385-90.

<sup>126</sup> Villar J, Stiefel P, Miranda ML. Otros parámetros de utilidad en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial. Med Clin (Barc) 2002;119(11):423-8.

<sup>127</sup> Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation 2000;102:2284-99.

<sup>128</sup> Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 2001; 285: 2486-97.

<sup>129</sup> Iglesias P, Mayoral E, Lapetra J, Iborra M, Villalba F, Cayuela A. Validación de dos sistemas de automedida de presión arterial, modelos OMRON 705 CP y OMRON M1. Aten Primaria 2002; 30: 22-8.

<sup>130</sup> O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. BMJ 2000; 320: 1128-34.

---

<sup>131</sup> Helmut Schröder, Montserrat Fitó, Ramón Estruch, Martínez-González, et al. A short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older spanish men and women. TheJournal of NutritionNutritional Epidemiology 2011; 1140-5.

<sup>132</sup> Ancel Keys. Coronary Heart Disease in Seven Countries. Circulation 1970; 41: 1-21.

<sup>133</sup> Keys A, Menotti A, Karoven MI. The diet and the 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986; 124: 903-15.

<sup>134</sup> Trichopoulou A, Costacou T, Mabilia C, Trichopoulos D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003; 348: 2599-608.

<sup>135</sup> Willet WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr 1995; 61: 1402s-6s.

<sup>136</sup> Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: Monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern ?. Eur J Epidemiol 2004; 19: 9-13.

---

<sup>137</sup> Sotos-Prietos M, Zulet MA, Corella D. Evidencia científica de los efectos de la dieta mediterránea sobre fenotipos intermedios y finales de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2010; 134 (1): 22-9.

<sup>138</sup> Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015; 58: 50-60.

<sup>139</sup> Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. *BMC Medicine* 2013; 11: 207.

<sup>140</sup> Domenech M, Roman P, Lapetra J, García-Corte FJ, Sala-Vila A, De la Torre R, et al. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids. *Hypertension* 2014; 64: 69-76.

<sup>141</sup> Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of Diabetes with Mediterranean Diets. *Ann Intern Med* 2014; 160:1-10.

<sup>142</sup> Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014; 186 (17): E649-57.

<sup>143</sup> Martínez-González MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015; 58: 50-60.

---

<sup>144</sup> Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J* 2010; 24 (7): 2546-57.

<sup>145</sup> Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, et al. Mediterranean diet on the expression of proatherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010; 208 (2): 442-50.

<sup>146</sup> Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-66.

<sup>147</sup> Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991-2002.

<sup>148</sup> Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1012-8.

<sup>149</sup> Alonso A, Martínez-González MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids* 2004;39:1233-8.



---

<sup>150</sup> Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr* 2006;9:251-7.

<sup>151</sup> Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3<sup>rd</sup>, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-64.

<sup>152</sup> Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 2004;109:1609-14.

<sup>153</sup> Djoussé L, Arnett DK, Pankow JS, Hopkins PN, Province MA, Ellison RC. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension* 2005;45:368-76.

<sup>154</sup> Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zampelas A, Chryschoou C, et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the ATTICA study. *Lipids Health Dis* 2007;6:22.

<sup>155</sup> Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chryschoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003;3:32-40.

---

<sup>156</sup> Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:559-68.

<sup>157</sup> Álvarez-León EE, Henríquez P, Serra-Majem L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: A cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr* 2006;9:1089-98.

<sup>158</sup> Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Lentzas Y, Chryschoou C, Das UN, et al. Diet, exercise, and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: the ATTICA epidemiological study. *Angiology* 2007;58:225-33.

<sup>159</sup> Giuseppe RD, Bonanni A, Olivieri M, Castelnuovo AD, Donati MB, Gaetano GD, et al. Adherence to Mediterranean diet and anthropometric and metabolic parameters in an observational study in the “Alto Molise” region: The MOLISAL project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:415-21.

<sup>160</sup> Andreoli A, Lauro S, Di Daniele N, Sorge R, Celi M, Volpe SL. Effect of a moderately hypoenergetic Mediterranean diet and exercise program on body cell mass and cardiovascular risk factors in obese women. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:892-7.

<sup>161</sup> Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.

---

<sup>162</sup> Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahim O, Faus MJ. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc)* 2010;135(1):23-9.

<sup>163</sup> Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognosis value of blood pressure variability in the general population: Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265-70.

<sup>164</sup> Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007;50:325-32.

<sup>165</sup> Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045-50.

<sup>166</sup> Elliott HL. 24-hour blood pressure control: Its relevance to cardiovascular outcomes and the importance of long-acting antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 2004;18:539-46.

<sup>167</sup> Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:894-900.

---

<sup>168</sup> Da Costa Rodrigues T, Pecis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients: A 6-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74:135-40.

<sup>169</sup> Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non cardiovascular mortality: The Ohasama study. *Hypertension* 2005;45:240-5.

<sup>170</sup> Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, O'Brien ET, McComack P. The value of ambulatory blood pressure in older adults: The Dublin outcome study. *Age Ageing* 2008;37:201-6.

<sup>171</sup> Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281-1357.

<sup>172</sup> Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.

<sup>173</sup> Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-ARIE I, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. Unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007;49:1235-41.

---

<sup>174</sup> Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Björklund-Bodegård K, Richad T, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.

<sup>175</sup> Lurbe, E, Rendon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.

<sup>176</sup> Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández-Del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20.000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.

<sup>177</sup> Okhubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.

<sup>178</sup> Sierra C, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, et al. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31530 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2007;129(1):1-5.

---

<sup>179</sup> Stang A, Dragano N, Poole C, Moebius S, Möhlenkamp S, Schmermund A, et al. Daily siesta, cardiovascular risk factors, and measures of subclinical atherosclerosis: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Sleep* 2007;30:1111-9.

<sup>180</sup> Naska A, Oikonomou E, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Trichopoulos D. Siesta in healthy adults and coronary mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2007;167(3):296-301.

<sup>181</sup> Zaregarizi M, Edwards B, George K, Harrison Y, Jones H, Atkinson G. Acute Changes in cardiovascular function during the onset period of daytime sleep: comparison to lying awake and standing. *J Appl Physiol* 2007;103:1332-8.

<sup>182</sup> Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res* 2001;50:373-8.

<sup>183</sup> Díaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.

<sup>184</sup> Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428-33.

---

<sup>185</sup> Ferrari R, Campo G, Gardini E, Pasanisi G, Ceconi C. Specific and selective I<sub>f</sub> inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients. Eur Heart J 2005; 7 Suppl: H16-H21.

<sup>186</sup> Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1993;125:1148-54.

<sup>187</sup> Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic Hypertension. Arch Intern Med 2002;162:2313-21.

<sup>188</sup> Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension 2001;37:1256-61.

<sup>189</sup> Franklin SS, Larson MG, Khan MA, Wong ND. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation 2001;103:1245-50.

<sup>190</sup> Miura K, Dyer AR, Greenland P, Daviglius ML, Hill MA, Liu K, et al. Pulse pressure compared with another blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. Hypertension 2001;38:232-7.

---

<sup>191</sup> Sabaté J. Nut consumption and body weight. Am J Clin Nutr 2003;78:647S-650S.